

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken der Justus Liebig-Universität Giessen

Direktor: Prof. Dr. med. Kühn
Prof. Dr. med. Lasch
Prof. Dr. med. Dengler

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG
BEI DER HEPATITIS EPIDEMICA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Giessen

vorgelegt von
Dorothea Christiane Sauerbeck, geb. Class
aus Mannheim

Giessen 1968

1969

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken der Justus Liebig-Universität Giessen

Direktor: Prof. Dr. med. Kühn
Prof. Dr. med. Lasch
Prof. Dr. med. Dengler

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG BEI DER HEPATITIS EPIDEMICA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Giessen

vorgelegt von
Dorothea Christiane Sauerbeck, geb. Class
aus Mannheim

Giessen 1968



Dekan : Prof. Dr. H. Rettig
Referent : Prof. Dr. H.A. Kühn
Koreferent : Prof. Dr. L. Róka

Tag der mündlichen Prüfung: 16.Mai 1969

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Fragestellung	14
III. Eigene Untersuchungen	15
IV. Diskussion	44
V. Zusammenfassung	54
VI. Literaturverzeichnis	55

I. EINLEITUNG

Nach Mitteliungen in der Literatur heilt die Hepatitis epidemica in rund 80 % der Fälle aus. Bei etwa 20 % der Fälle sind Folgeerkrankungen zu erwarten. Diskutiert werden als sog. Nachkrankheiten im Anschluß an eine akute Hepatitis die chronische Hepatitis, Lebercirrhose, Hyperbilirubinaemie, haemolytischer Ikterus, funktionelle Störungen der extrahepatischen Gallenwege, des Pankreas und des Magen-Darmtraktes und die Cholelithiasis.

Im Folgenden soll der derzeitige Stand der Kenntnisse über diese Folgeerkrankungen kurz aufgezeigt werden:

1. Chronische Hepatitis

Über die Hepatitis epidemica als Ursache für die chronische Hepatitis werden sehr unterschiedliche Meinungen vertreten. Aus den Untersuchungen von CHALMERS (11), der 2503 Patienten nach akuter Hepatitis in einem Zeitraum von 2-10 Jahren untersuchte, geht hervor, daß die chronische Hepatitis in dieser Gruppe nicht häufiger auftrat als in einer Kontrollgruppe. Da es sich bei diesen Untersuchungen um Soldaten handelte, war allerdings hinsichtlich des Alters eine gewisse Auslese getroffen; außerdem stützen sich die Untersuchungen ausschließlich auf die Labordiagnostik.

ZIEVE und Mitarbeiter (76) fanden 4-6 Jahre nach einer im Erwachsenenalter durchgemachten Hepatitis nicht mehr von der Norm abweichende, auf eine Lebererkrankung hinweisende Laborbefunde als bei einer Kontrollgruppe ohne Hepatitis in der Anamnese.

Andere Autoren (10), die eine Gruppe akut Erkrankter nach 10 Jahren untersuchten, fanden in 2,2 % der Fälle leichte Leberstörungen, die in veränderten Laborwerten manifest wurden

(Thymoltrübung, Bromsulfalein-Retention). SEIFERT (63) gelangt zu der Ansicht, daß 90 % der akuten Hepatitiden ausheilen, 5 % in eine chronische Hepatitis übergehen und davon wieder die Hälfte in eine Cirrhose. Bei weiteren 5 % fand sich eine Hyperbilirubinaemie, eine "Fermentschwäche" oder Verdauungsbeschwerden. Hinsichtlich der Folgezustände fanden die Verfasser keinen Unterschied zwischen ikterischen und anikterischen Verlaufsformen. GHERMAN (27) fand bei über der Hälfte der bioptisch gesicherten chronischen Hepatitiden angeblich eine epidemische Virushepatitis in den Anamnese.

Hinsichtlich der Häufigkeit einer chronischen Hepatitis im Anschluß an eine akute Hepatitis scheint ein Unterschied zwischen der Serumhepatitis und der enteral übertragenen Hepatitis zu bestehen. Nach FODOR (21) beträgt der Anteil chronischer Hepatitiden nach vorausgegangener Serumhepatitis 18,5 % und nach der enteral übertragenen Erkrankung nur 3,7 %.

Faktoren, die den Übergang in eine chronische Hepatitis begünstigen, sind ein langes praeikterisches Krankheitsstadium, ein verzögerter Krankheitsverlauf (21), außerdem Hunger, Alkoholgenuß, zusätzliche Infekte, Operationen und hohes Lebensalter (31); bei einem im Anfangsstadium schweren histologischen Befund ist in erhöhtem Maße mit chronischer Hepatitis zu rechnen (64). Untersuchungen von FODOR (20) geben einen Hinweis darauf, daß körperliche Belastung die Progredienz einer chronischen Hepatitis fördert.

In letzter Zeit ist ein gehäuftes Auftreten von chronischen Hepatitiden feststellbar (21, 44). Untersuchungen in der Bundesrepublik Deutschland aus dem Jahre 1960 ergaben 135 000 Neuerkrankungen an akuter Hepatitis (44), wovon etwa 5 % in die chronische Form übergehen. Bei 90 % darf mit einer Ausheilung gerechnet werden, die restlichen Erkrankten behalten post-

hepatitische Folgezustände, davon die Hälfte in Form einer chronischen Hepatitis. Eine Heilung im Stadium der großen weißen Leber ist noch möglich, aber nach Einbruch des entzündlichen Prozesses in die Läppchen und Entwicklung der großen bunten Leber ist die Entwicklung zur Cirrhose unaufhaltsam (44). FODOR (21) versucht das in letzter Zeit vermehrte Auftreten der chronischen Hepatitis mit einer Änderung der Pathogenität des Hepatitisvirus zu erklären.

2. Lebercirrhose

Als Ursache der postnekrotischen Lebercirrhose muß vor allem die akute Hepatitis angesehen werden (2, 17, 57). So fanden WEPLER (73) in 38% der postnekrotischen Cirrhosen eine Hepatitis in der Anamnese, KÜHN (47) in 40%, SIFFERT-DE-PAULA-E-SILVA (67) in 44% und BARTHELHEIMER (2) sogar in 80% der Fälle.

Da in den Angaben WEPLER'S (73) 62% der Cirrhosen unklarer Genese sind, postuliert er die Annahme einer "primär" chronischen Hepatitis mit Übergang in die postnekrotische Cirrhose. Nach Ansicht des Autors ist es unwahrscheinlich, daß ein so hoher Prozentsatz von Cirrhosen Folge einer anikterischen Hepatitis ist. Die entsprechende Ansicht wird von KALK vertreten (43). Aber die typischen Symptome der postnekrotischen Cirrhose kommen auch bei Alkoholikern vor (57). So konnte RUBIN (57) nach wiederholten Nadelbiopsien den schon im Tierexperiment gefundenen Übergang der portalen Cirrhose in die postnekrotische Form auch beim Menschen bestätigen. Es zeigte sich, daß mit dem Fortschreiten der Cirrhose bei Alkoholikern alkoholisches Hyalin, Verfettung und Lebervenenveränderungen zurückgingen, während Charakteristika der postnekrotischen Cirrhose (Kollaps, multilobuläre Knoten, Variationen der Knotengröße, Variationen der regenerativen Aktivität) zunahmen. In der Anamnese der post-

nekrotischen Cirrhose fand GARCEAU (26) bei 56 % regelmäßigen schweren Alkoholabusus und nur in 15 % eine durchgemachte Hepatitis. FRANKEN (23) fand bei einer katamnestischen Untersuchung nach Hepatitis nur 3 Cirrhosen ($< 1\%$) bei denen ebenfalls schwerer Alkoholabusus in der Anamnese zu finden war. Es ist anzunehmen, daß aus einer portalen Cirrhose über einen fortdauernden nekrotisierenden Prozess auch eine postnekrotische Cirrhose entstehen kann (57). So ist es vielfach nicht möglich, bei fortgeschrittenem Cirrhosestadium aus der Art der Cirrhose Rückschlüsse auf die Ätiologie ziehen zu können. Man sollte daher bei der Klassifikation der Cirrhosen alle Bezeichnungen weglassen, die einen Hinweis auf die Ätiologie geben würden (26).

Cirrhosen im Anschluß an eine Hepatitis können sich rasch oder aber in langsamen Ablauf des entzündlichen Geschehens aus einem subchronischen oder chronischen Stadium entwickeln (4). ERB (17) beobachtete eine accellerierte Cirrhoseentwicklung nach Hepatitis im Zeitraum von 4 bis 11 Monaten, für deren rasche Entwicklung er mangelhafte körperliche und diätetische Schonung, außerdem Cholelithiasis, Diabetes und übermäßigen Alkoholgenuß mitverantwortlich macht; während KÜHN (47) einen Übergang in Cirrhose nach 2 Jahren und BARTELHEIMER (2) im Laufe von 8 bis 15 Jahren beobachtete.

Als weiterer Folgezustand nach Hepatitis wird die Narbenleber beobachtet, bei der die Prozesse mehr lokal sind und es zu völliger Regeneration kommt (2).

3. Hyperbilirubinaemie und 4. haemolytischer Ikterus

Bei Patienten mit "funktioneller Hyperbilirubinaemie" steht ein nur gering ausgeprägter, wechselnder Ikterus ohne Vermehrung des direkt reagierender Bilirubins im Vordergrund (3), dazu kommen subjektive Erscheinungen wie Abgeschlagenheit, diffuse

Beschwerden im rechten Oberbauch, gelegentliche dyspeptische Beschwerden, ohne daß Zeichen einer Leberschädigung oder einer haemolytischen Anaemie gefunden werden (3). Diese Form der Hyperbilirubinaemie ist häufig eine Folgeerkrankung der Hepatitis (45) - SEIFERT beobachtete, daß sich in 3.1 % eine solche postnekrotische Hyperbilirubinaemie entwickelt (64) - bei fehlender Hepatitisanamnese mag eine anikterische, abortiv verlaufende Hepatitis auslösender Faktor gewesen sein (3). BECK und KÜHN (3) weisen darauf hin, daß auch die Konstitution des Patienten in Rechnung gesetzt werden muß, da oftmals schon vor der Hepatitis eine neurasthenische Persönlichkeitsstruktur mit Neigung zu vegetativer Labilität besteht. FRANKEN zeigt anhand einer Vergleichsuntersuchung zwischen ehemaligen Hepatitiskranken und einem gesunden Vergleichskollektiv, daß nach Hepatitis eine Hyperbilirubinaemie nicht häufiger auftritt als im gesunden Kollektiv. Er weist besonders auf Familienuntersuchungen hin, da sich oftmals eine Hyperbilirubinaemie bei mehreren Familienmitgliedern ohne vorausgegangene Hepatitis findet (24). Bei entsprechender Konstitution kann ein Ikterus sui generis entstehen - Ikterus ex emotione (37) - oder aber durch die zusätzliche Noxe der Hepatitis (3).

Neuere Erkenntnisse über den Bilirubinstoffwechsel erklären die Beziehungen zwischen Hyperbilirubinaemie und Bilirubinstoffwechsel (19). Bei Ikterusformen ohne haemolytische Ursachen, die mit einer Erhöhung des indirekten Bilirubins im Serum einhergehen, liegt eine Ausscheidungsstörung für Bilirubin aufgrund einer Unzulänglichkeit des Konjugatmechanismus der Leber vor (3). Diese Ausscheidungsstörung ist bedingt durch eine Fermentstörung (3), wie durch Untersuchungen von BECK und KÜHN (3) nachgewiesen werden konnte. Da sich aber nicht regelmäßig eine veränderte Leistungsfähigkeit des glucuronidbildenden Fermentsystems der Leber finden läßt, muß in vielen Fällen als weiterer pathogenetischer Mechanismus eine Haemolyse als Teilfaktor der Ikterusentstehung angenommen werden (3). Hierfür sprechen Veränderungen im Sternalmark, eine leichte

Erhöhung der Retikuloocytenwerte und eine verminderte Retikuloocytenresistenz (19). Auch eine verstärkte parahaematische Bilirubinbildung muß in Betracht gezogen werden (3).

Ebenso wie beim echten haemolytischen Ikterus die dauernde Überbelastung mit Bilirubin zur Einschränkung der Glucuronidbildung führt, kann die Bildung des parahaematischen Bilirubins durch Überforderung des Fermentsystems zu einer Bilirubinausscheidungsschwäche führen (3). Es wären also drei Mechanismen zu nennen, die bei der Entstehung der Hyperbilirubinaemie mit wechselnder Bedeutung ineinanderspielen:

1. Ausscheidungsstörung für Bilirubin infolge Fermentdefekt
2. Steigerung der parahaematischen Bilirubinbildung
3. beschleunigter Blutumsatz (3)

Zu unterscheiden von diesem Ikterus ist der echte haemolytische Ikterus, der 1. als korpuskuläre Erkrankung:

- a) Kugelzellanaemie
- b) Elliptozytenanaemie
- c) Sichelzellanaemie
- d) Thallasaemia major
- e) chronisch-haemolytische Anaemie mit nächtlicher Haemoglobinurie (68)

oder 2. als symptomatischer Ikterus im Gefolge von Grundkrankheiten auftritt (9), was von einigen Autoren bestritten wird (37). Zwischen diesem idiopathischen und dem symptomatischen Ikterus besteht im klinischen Krankheitsbild kein Unterschied (4, 14): Er ist charakterisiert durch das zum Teil wechselnde und inkonstante Zusammentreffen von Milztumor, Ikterus und Anaemie (4).

Der pathologische Schwerpunkt beim symptomatischen Ikterus liegt aber in Serumbestandteilen von Antikörpercharakter, im Gegensatz zur korpuskulären Erkrankung (5). Es wird beschrieben, daß der symptomatische Ikterus im Anschluß an Racheninfektionen (5, 38), Malaria, Lues (37), Nierenbeckenentzündungen (38) und anderen mehr auftreten kann.

Auch im Gefolge einer Hepatitis wird diese Haemolyse beobachtet (30, 37, 38, 39, 55, 72) unter den Zeichen der Urobilinurie, indirekten Bilirubinaemie, Resistenzminderung der Erythrocyten und deutlicher Milzvergrößerung (72). Dies wurde von HEILMEYER (37) dadurch erklärt, daß es infolge des Infekts zu einer Aktivierung des RES der Leber gekommen sei, und diese Störung auch nach Abheilen des Grundprozesses irreversibel sei.

BETKE (5) vermutet einen kausalen Zusammenhang zwischen der Bildung von Haemantikörpern und der Virusinfektion: Es kommt eventuell zu einer Anlagerung des Virus an die Erythrocytenoberfläche und dadurch zu Veränderungen an deren Membran. Bei den verhältnismäßig großen Grippeviren konnten solche Membranveränderungen elektronenmikroskopisch erfaßt werden (8).

5. Funktionelle Störungen nach Hepatitis epidemica

Als Folgezustand nach Hepatitis werden Beschwerden von Seiten des Magendarmkanals (4, 48), des Pankreas (65) und der Gallenwege (4, 65) beobachtet. Beschwerden des Magendarmkanals können während der akuten Hepatitis als gastrische und gastroduodenitische Erscheinungen (29, 36), oder als Tonusänderungen mit dadurch bedingten Stasen, Spasmen und Peristaltikanomalien (1, 71) im Vordergrund stehen.

Diese Erscheinungen sind häufig noch in der Rekonvaleszenz und darüber hinaus bis zu einem Zeitraum von 2 Jahren (48) zu finden. Außerdem kann es zu Sekretionsstörungen von Seiten des Magens, vor allem zu Anacidität oder sogar Achylie kommen (4) - "Post-hepatitis-Syndrom" (SIEDE).

Auch von Seiten des Pankreas werden sekundäre Störungen beobachtet (4), da nach neueren Beobachtungen die akute Virushepatitis häufig mit einer akuten Pankreatitis einhergeht, kann sich als Folge dieser Begleitpankreatitis eine Pankreas-sklerose bzw.-fibrose mit Fermentinsuffizienz entwickeln (65).

Da die akute Hepatitis auch mit einer akuten Cholecystitis vergesellschaftet sein kann, muß auch mit Folgeerkrankungen der Gallenwege gerechnet werden, die als chronische Cholecystitis oder Cholelithiasis (65), oder aber als Dyskinesien der Gallenwege auftreten können (4, 65). Es zeigt sich, daß die Gallenblase auf Entleerungsreize unzureichend antwortet (65). Gerade die Dyskinesien der Gallenblase und -wege können erhebliche Beschwerden verursachen (65).

6. Cholelithiasis

Für die Bildung von Gallensteinen werden verschiedene Ursachen verantwortlich gemacht. NAUNYN (54) glaubte, daß in erster Linie Fettsucht, fehlende Bewegung, Darmträgheit und Schwangerschaften eine Cholelithiasis verursachen.

Von anderen Autoren wird auf mehrere Faktoren hingewiesen, die für die Entstehung von Gallensteinen eine Bedeutung haben können:

1. Konstitutionelle Faktoren
2. Der Einfluß der Ernährung (7, 13, 46, 56)
3. Bakterielle Infektion der Gallenwege (56)
4. Primär-Erkrankungen, die zur Cholelithiasis führen können
 - a) Magen-Darmerkrankungen (12, 40, 51, 62, 69)
 - b) Lebererkrankungen (15, 33, 42, 49, 61, 65, 66)
 - c) Gallenwegserkrankungen (6)
 - d) Diabetes mellitus (9, 28)

Diese möglichen Ursachen der Gallensteinentstehung sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

1. Konstitutionelle Faktoren

Untersuchungen japanischer Autoren (46) bestätigen die bekannte Tatsache, daß es unter Frauen mehr Gallensteinträger gibt als unter Männern (1,36 : 1). Dagegen verhält sich das Vorkommen von Bilirubinsteinen bei beiden Geschlechtern gleich (1,07 : 1). Die Verteilung der Gallensteine auf Frauen und Männer ändert sich auch in Abhängigkeit vom Alter. In den Altersgruppen unter 40 Jahren sind Frauen doppelt so oft befallen wie Männer, während jenseits des 60. Lebensjahres mehr Männer als Frauen befallen sind. Auch die Art der Steine erweist sich als altersabhängig: Cholesterinsteine finden sich häufiger bei jüngeren Frauen, Bilirubinsteine häufiger bei älteren Männern. Daß Gallensteine nicht nur in höherem Lebensalter zu erwarten sind, ergaben Untersuchungen von FOSBURG (22). Er berichtet von 178 Gallensteinträgern, die jünger als 30 Jahre waren. Es handelte sich dabei um 151 Frauen und 27 Männer (5,6 : 1). Von diesen Patienten waren 33 Frauen und 3 Männer noch nicht 20 Jahre alt.

In Framingham, USA (25) wurden 5209 Männer und Frauen im Alter zwischen 30 und 62 Jahren während 10 Jahren regelmäßig auf Erkrankungen der Gallenblase untersucht. Bei 427 Personen konnte eine Gallenblasenerkrankung gesichert werden, bei 116 weiteren Personen wurde aufgrund mündlicher Aussagen oder auswärtiger Untersuchungen eine Gallenblasenerkrankung als wahrscheinlich angenommen. Es zeigte sich, daß rassische Momente bei der Erkrankung keine Rolle spielen, insbesondere war der "blonde Typ" nicht häufiger betroffen als der dunkel pigmentierte. Gewichtszunahme und häufige Schwangerschaften gehen mit häufigeren Gallenblasenerkrankungen einher. Obwohl die Verfasser oft Cholesterinsteine nachwiesen, bestand kein Zusammenhang mit der Höhe des Cholesterinspiegels im Serum. Körpergröße, Alkohol- und

Nikotinverbrauch scheinen einen Einfluß auf die Häufigkeit von Gallenblasenerkrankungen zu haben, der sich jedoch statistisch nicht sichern ließ.

2. Ernährungsfaktoren

Die chemische Untersuchung von Gallensteinen hat ergeben, daß die Zusammensetzung mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Ernährung mitbedingt ist. Unter 500 in Schweden untersuchten Gallensteinen fanden sich nur 5 (1 %) Pigmentsteine. Die Mehrzahl der Steine bestand aus Cholesterin (7).

Im Gegensatz hierzu fanden japanische Autoren (46) unter 812 Steinen 41,5 % Bilirubinsteine. Diese Ergebnisse stimmen überein mit Untersuchungen von RAINS (56), wonach bei östlichen Rassen in höherem Maße Bilirubinsteine vorkommen. Dieses Verhältnis soll sich mit der "Verwestlichung" der östlichen Rasse, die mit einem vermehrten Fettkonsum einhergeht, immer mehr zu Gunsten der Cholesterinsteine verschieben. Auch der obengenannte Autor (46) bestätigt diese Beobachtung und weist darauf hin, daß der in letzter Zeit steigende Verbrauch von Fett in Japan die Zusammensetzung von Gallensteinen beeinflußt.

Während beim Menschen eine fettreiche Ernährung die Gallensteinbildung zu fördern scheint, konnte im Tierversuch durch Kohlenhydratfütterung eine Steinbildung induziert werden. Wenn Goldhamster (13) während mehrerer Wochen mit einer fettfreien, kohlenhydratreichen Kost ernährt werden, bilden sich bei 80-100 % der Tiere Gallensteine, und zwar vorwiegend Cholesterinsteine. Wird der Nahrung Fett zugeführt, so geht die Bildung der Cholesterinsteine fast ganz zurück und die der Pigmentsteine nimmt zu. Insgesamt geht die Gallensteinbildung auf ungefähr ein Viertel zurück. Ein Unterschied ergibt sich auch durch die Art des zugeführten Fettes: Wenn die Tiere mit 10 % Butterfett gefüttert werden, entstehen in 62 % Gallensteine, während durch Zusatz von 10 % Margarine mit 40 % Linolsäure nur

7 % Gallensteine erzeugt werden können. Auch nach Zugabe von Laktose, Glucose, Galaktose und Saccharose zum Futter wird ein Rückgang der Gallensteinbildung beobachtet.

3. Gallenwegsinfekte

Eine weitere Theorie über die Gallensteinentstehung beruht auf der Tatsache, daß Bakterienkulturen aus Gallensteinen gezüchtet werden können (56) - dies gelang erstmals 1886 - es überwiegen dabei die Coli- bzw. typhoiden Bazillen, Streptokokken und Staphylokokken, vereinzelt werden auch Aktinomyceten gefunden. Durch Injektionen derartiger Organismen ließen sich experimentell Steine erzeugen. Diese bildeten sich um einen Kern zusammengeballter Bakterien und desquamierter Zellen, wobei vielleicht schon vorher ein kleiner Pigmentstein vorhanden sein kann.

4. Einfluß von Primärerkrankungen

Folgende Primärerkrankungen begünstigen unter Umständen das Entstehen von Gallensteinen: Magen- und Duodenalulcera, Gallenwegsentzündungen, Hepatitis, Lebercirrhose und Diabetes mellitus.

a) Eine Beziehung zwischen Magen- und Darmerkrankungen und der Entstehung von Gallensteinen geht aus folgenden Untersuchungen hervor:

Die Nachuntersuchung (69) von Magenresezierten, bei denen intraoperativ keine Steine gefunden wurden, ergab nach einem Intervall von 1/2 bis 3 Jahren bei einem Teil der Patienten Gallensteine (51). Daß die Entstehung der Gallensteine mit der Resektion im Zusammenhang steht, wurde wahrscheinlich, da Steine entgegen der sonstigen Verteilung (46, 69) häufiger bei Männern als Frauen gefunden wurden. Als Ursache der Steinbildung nach Resektion kommt die gestörte Harmonie in der Innervation der

Verdauungsorgane (69) und die mangelnde Cholecystokininfreisetzung bei nach Billroth II Operierten in Frage (32, 40).

Anhand einer anderen Untersuchungsreihe (62) wurde dagegen festgestellt, daß kein Unterschied zwischen konservativ behandelten und operierten Ulcuskranken hinsichtlich der Gallensteinentstehung besteht.

Bei den meisten Magenresezierten dieser Untersuchungsreihe konnte außerdem eine Leberpunktion vorgenommen werden: In 39 % der Fälle lagen pathologische Leberbefunde vor, die von einer leichten Entzündung bis zur Cirrhose reichten. Hierzu meint HAMPERL (34), daß eine ursächliche Verknüpfung zwischen dem Gallensteinleiden und den dabei häufiger gefundenen Leberschäden angenommen werden darf.

b) Die Hepatitis als mögliche Ursache zur Gallensteinentstehung wurde von verschiedenen Autoren untersucht (16, 33, 49, 61, 66, 42). KALK (42) fand 2 Jahre nach einer durchgemachten Hepatitis operativ gesicherte Gallensteine. Er sieht die Dyscholie und die Stagnation der Gallengangsflüssigkeit in der Gallenblase als Ursache einer vermehrten Steinbildung nach Hepatitis an.

SIEDE (66) fand in 2,2 % nach Hepatitis Gallensteine und LEMMEL (49) berichtet von 4 Frauen im Alter von 23 bis 27 Jahren, die unmittelbar nach einer Hepatitis oder in einem Zeitraum von einem dreiviertel Jahr danach wegen Gallensteinen cholecystektomiert wurden; es war kein anderer Krankheitszustand vorausgegangen, auch keine Schwangerschaft.

Neuere Untersuchungen (33) berichten ebenfalls von vermehrter Steinbildung nach einer durchgemachten Hepatitis. Bei 400 Patienten mit röntgenologisch nachgewiesenen Steinen wurde in 21,8 % ein hepatitisverdächtiger Ikterus in der Anamnese gefunden, während bei 3600 Patienten, die wegen Magen-Darmschwerden untersucht wurden, nur bei 14,8 % eine entsprechende

Anamnese erhoben werden konnte. Auf der anderen Seite wurden bei 600 Patienten mit einem auf Hepatitis verdächtigen Ikterus in 15,1 % und bei 3400 Patienten ohne Hepatitis in der Anamnese nur in 9,3 % der Fälle Gallensteine nachgewiesen. Die von den Patienten angegebene Gelbsucht war meistens in der Kindheit durchgemacht worden und lag 10 bis 60 Jahre zurück. Im Gegensatz hierzu fand DEMLING (16) unter 2024 cholecystographierten Patienten bei 542 mit einer in der Anamnese angegebenen Hepatitis nicht häufiger Gallensteine als bei 1482 Patienten ohne Hepatitis in der Vorgeschichte.

Auch bei anderen Erkrankungen der Leber konnte ein gehäuftes Vorkommen von Gallensteinen beobachtet werden. So zeigen Sektionsuntersuchungen (15) bei 362 Fällen mit Lebercirrhose unter einem Gesamtsektionsgut von 11 286, daß das Auftreten von Gallensteinen tatsächlich mit 22,6 % gegenüber 14,2 %, verteilt auf die Gesamtpopulation, erhöht war. Bei Cirrhotikern, die Alkohol genossen hatten, lag der Prozentsatz sogar doppelt so hoch. Der Verfasser führt als Ursache Gallenrückstau auf dem Boden eines Ödems oder Spasmus des Sphincter Oddi, mangelhafte Entleerung der Gallenblase nach den Mahlzeiten und gesteigerte Haemolyse an.

c) Schließlich werden auch Erkrankungen der Gallenwege selbst als Ursache der Gallensteinentstehung diskutiert. Dabei wird die Frage aufgeworfen (6), ob Gallensteine die Bildung eines Gallenblasencarcinoms, das Carcinom die Bildung von Steinen oder aber ob eine chronische Cholecystitis Gallensteine und Carcinom verursachen kann. Die Verfasser kommen zu der Ansicht, daß eine chronische Cholecystitis die Ursache für die Gallensteinentstehung sei, und daß für die Annahme, daß Gallensteine ein Carcinom oder das Carcinom die Steine verursachen, keinerlei Beweise vorliegen. Die Carcinomhäufigkeit bei 1396 Cholecystektomierten war gleich bei solchen Patienten, die Gallensteine hatten und solchen, die keine Steine hatten.

d) Bekannt sind auch Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Cholecystopathien. Es wird von Untersuchungen (9) an 100 Patienten mit Diabetes mellitus berichtet, die wegen Erkrankungen der Gallenwege hospitalisiert worden waren. Es zeigte sich, daß bei den 59 Erkrankten, die bereits mit einem Diabetes ins Hospital eingewiesen wurden, der Diabetes dem Gallensteinleiden vorausgegangen war. Bei 41 weiteren Patienten wurde die Zuckerkrankheit entdeckt, als sie wegen Cholecysthopathie hospitalisiert wurden. Von den insgesamt 100 Erkrankten wurden 78 unter der Diagnose akute Cholecystitis operiert, die in 45 Fällen bestätigt werden konnte. Bei den übrigen Patienten handelte es sich um eine chronische Cholecystitis. Die Verfasser weisen ausdrücklich auf die Häufigkeit der Komplikationen des Diabetes mellitus durch Gallenblasen- und Gallenwegsleiden hin. Als Ursache für die Dyskinesie der Gallenwege wird eine diabetische Neuritis im Bereich des autonomen Nervensystems vermutet (28), die Folge davon ist eine Gallenblasenatonie. Die Verfasser stützen ihre Annahme auf die röntgenologische Untersuchung von 80 Patienten, von denen 35 Diabetiker waren. Es fand sich bei Diabetikern auffällig häufig eine große, wenig gefüllte und sich nur schwach kontrahierende Gallenblase. Diese von den Verfassern als "diabetisches, neurogenes Gallenblasensyndrom" bezeichnete Erscheinung wurde besonders häufig gefunden, wenn gleichzeitig Zeichen einer Neuropathie oder Retinopathie vorlagen.

II. FRAGESTELLUNG

Aufgrund der zum Teil widersprüchlichen Ansichten und Untersuchungsbefunde hinsichtlich Folgeerkrankungen nach akuter Hepatitis wurden Patienten, die wegen einer akuten Hepatitis in der Medizinischen Klinik, Giessen behandelt worden waren,

nachuntersucht. Hierbei wurde versucht mit Hilfe des somatischen Untersuchungsbefundes, der Laborbefunde und des Cholecystogramms eine Aussage über die Häufigkeit von chronischer Hepatitis, Lebercirrhose, Hyperbilirubinaemie, funktionellen Störungen der Gallenblase und Cholelithiasis zu machen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In den Jahren 1960 bis zur Hälfte des Jahres 1964 wurden in der Medizinischen Klinik, Giessen 143 Patienten - 73 Frauen und 70 Männer - wegen einer "akuten Hepatitis" behandelt. Um eine Spätschädigung der Leber und Veränderungen an den Gallenwegen feststellen zu können, wurden die Patienten schriftlich zu einer Nachuntersuchung aufgefordert, die Aufforderung wurde in einigen Fällen mehrmals wiederholt. Von diesen 143 Personen konnten 20 wegen Änderung des Wohnortes nicht erreicht werden. 2 Personen waren verstorben, 2 wegen Gravidität der Röntgenuntersuchung nicht zugänglich, 1 Person lag stationär in einer auswärtigen Nervenlinik und 1 Person war wegen schwerer Arthritis nicht gehfähig. Von den noch fehlenden 11 Personen erhielten wir auch nach wiederholter Aufforderung keine Rückantwort. Insgesamt konnten 106 Personen - 49 Frauen und 57 Männer - untersucht werden, das sind 74,1 %. Das Vergleichskollektiv setzte sich aus Personen zusammen, die hinsichtlich Leber, Galle, Pankreas und Magen gesund waren. Weiterhin wurden in diese Gruppe wegen der bekannten Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Cholelithiasis (9) keine Zuckerkranken aufgenommen. Bei der Auswahl wurde weiterhin die Tatsache berücksichtigt, daß das Lebensalter (22, 46) und die Zahl der Schwangerschaften (25), die Gallensteinbildung beeinflussen.

Als Kontrollpersonen dienten Patienten aus der Chirurgischen-, Frauen- und Hals-Nasen-Ohrenklinik, die den genannten Anforderungen genügten.

Die ambulante Untersuchung bestand in

1. Erhebung der Anamnese
2. körperlicher Untersuchung
3. Blutentnahme für blutchemische Untersuchungen
4. röntgenologische Untersuchung der extrahepatischen Gallenwege

Die, mittels der unter Punkt 1, 2 und 3 genannten Untersuchungen, erhobenen Befunde, erlauben eine Aussage darüber, wie häufig als Folge der Hepatitis epidemica eine chronische Lebererkrankung, durch Funktionsstörungen bedingte Beschwerden ("Post-hepatitissyndrom"), eine Hyperbilirubinaemie und ein hämolytischer Ikterus entstanden sind. Die röntgenologische Untersuchung sollte Auskunft darüber geben, ob nach einer Hepatitis epidemica vermehrt Gallensteine entstehen und vermehrt Funktionsstörungen der Gallenblase nachweisbar sind.

Untersuchungsmethoden

1. Bestimmung der Transaminasen SGOT und SGPT

SGOT und SGPT wurden mit der Biochemica-Test-Combination von Boehringer und Söhne, Mannheim, bestimmt. Als obere Normgrenze setzten wir für beide Transaminasen 18 mU/ml fest (nach den Testvorschriften 12 mU/ml).

Die Fermentuntersuchungen bei Lebererkrankungen sind nur als Teilstück der klinischen Diagnostik zu betrachten, da bis heute noch keine spezifischen Fermente oder Fermentkonstellationen für die Leber gefunden worden sind (65). Als günstig erwiesen sich SGOT und SGPT, - bei Ausschluß eines Herzinfarktes - die besonders spezifisch für Hepatitis sind (35).

Histologische Untersuchungen zeigen, daß eine Steigerung der Enzymaktivitäten nie ohne die Zeichen der Aktivität des Leberprozesses auftritt, und daß die Steigerung der Transaminasenaktivität ein Maß für die Aktivität des Prozesses ist (50). Bei der chronischen Hepatitis (60) und der Lebercirrhose (50) ist die Aktivität allerdings nur sehr geringgradig erhöht.

2. Alkalische Phosphatase

Zur Bestimmung der alkalischen Phosphatase wurden die Biochemica-Test-Combination von Boehringer und Söhne, Mannheim, verwandt. Als obere Normgrenze wurden 4,5 mE festgesetzt. Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase gibt einen Hinweis auf ein Verschlußsyndrom (65).

3. Thymoltrübung

Der Thymoltrübungstest nach REINHOLD wurde mit den von der Firma Merck hergestellten Reagenzien durchgeführt. Als obere Normgrenze wurden 4,5 MLE festgesetzt (nach den Testvorschriften von Merck 3,0 MLE).

Der Thymoltrübungstest ist eine der wichtigsten Proben zur Beurteilung von Leberparenchymschädigungen (4), obwohl der Test nicht unbedingt leberspezifisch ist (4).

4. Gesamtcholesterin

Die Cholesterinbestimmung nach LIEBERMANN-BURCHARD wurde mit Merckotest von Merck, Darmstadt, durchgeführt; als obere Normgrenze wurden 250 mg % festgesetzt nach den Testvorschriften von Merck.

Ein Anstieg des Gesamtcholesterins weist auf ein Verschlußsyndrom bzw. eine biliäre Zirrhose hin (65). Ein Zusammenhang

zwischen einem erhöhten Cholesterinspiegel und Gallensteinen besteht nicht (25).

5. Bilirubin

Die Reagenzien zur Untersuchung wurden nach der Methode von JENDRASSIK, CLEGHORN und GROF hergestellt. Als obere Normgrenze wurden 1,00 mg % festgesetzt.

Die Erhöhung des Bilirubins wird bei der funktionellen Hyperbilirubinaemie und beim haemolytischen Ikterus gefunden, wie aus den Ausführungen Seite 4-7 hervorgeht.

6. Elektrophorese

Die Zusammensetzung der Serumproteine wurde nach dem Beckman Mikrozonenelektrophorese-System, Modell R-100 bestimmt. (Beckman Instruments GmbH München 45). Als obere Normgrenze wurden für die γ -Globuline 1,6 g % festgelegt.

Für die Diagnostik der Leberkrankheiten ist die Elektrophorese von besonderer Bedeutung. Insbesondere die Vermehrung der γ -Globuline gibt einen Hinweis auf einer Erkrankung der Leberparenchyms. Eine völlige Heilung einer Hepatitis setzt ein normales Elektrophorese-Diagramm voraus (65). Bei progredient chronischen Hepatitiden kommt es zu einer typischen Verschmelzung der Gipfel von β -Globulin und γ -Globulin auf Kosten der Albumine (65, 70).

7. Röntgenologische Untersuchung

Die röntgenologische Darstellung der Gallenblase erfolgte mit Osbil-Tabletten⁺) und der Prüfung der Kontraktionsfähigkeit

mit KM-Granulat⁺⁾ . Die Osbil-Tabletten wurden den Patienten mit einer genauen Gebrauchsanweisung zugeschickt bzw. den Kontrollpersonen am Abend vor der Untersuchung appliziert. Es mußten 4 Osbil-Tabletten mit etwas Wasser nach der Abendmahlzeit - die keine blähenden Substanzen enthalten durfte - eingenommen werden. Am nächsten Morgen kamen die Patienten nüchtern zur Untersuchung. Am Tag der Untersuchung wurde außerdem Nüchternblut zur blutchemischen Untersuchung entnommen.

Alle Laboratoriumsuntersuchungen wurden im großen Labor der Medizinischen Universitätsklinik, Giessen, durchgeführt.

Ergebnisse

I. Anamnestische Angaben

1. Hepatitisgruppe

Bei den Personen der Hepatitisgruppe wurde eine Anamnese für den Zeitraum zwischen der Hepatitiserkrankung und dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung erhoben. Von den insgesamt 106 Personen gaben 25 Beschwerden an, die vor der Hepatitis nicht bestanden. Es klagten

- 20 Personen über Druckschmerzhaftigkeit im rechten Oberbauch
- 1 Person über besondere Müdigkeit
- 1 Person litt an starkem Meteorismus
- 3 Personen litten an Unverträglichkeit mancher Speisen.

⁺⁾ Hersteller: BYK-Gulden, B 99

Bei den 20 Personen, die über Druckschmerzhaftigkeit im rechten Oberbauch klagten, konnte in 7 Fällen röntgenologisch eine Motilitätsstörung der Gallenblase festgestellt werden, in 4 Fällen war die Gallenblase röntgenologisch nicht zu beurteilen.

Das Zusammentreffen obengenannter Beschwerden mit pathologischen Laborwerten ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tab. 1: Zusammentreffen von Beschwerden, die im Zeitraum zwischen der durchgemachten Hepatitis und der Nachuntersuchung auftraten, mit sonstigen pathologischen Befunden

Nr. Geschlecht	Abstand von der Hepatitis (Jahre)	Art der Beschwerden	sonstige pathol. Befunde
1. männl.	3	Unverträglichkeit schwerer Speisen	Ø
2. weibl.	3	Druckschmerz i. rechten Oberbauch	Motilitätsstörung der Gallenblase
3. weibl.	3	Unverträglichkeit schwerer Speisen	Cholelithiasis
4. weibl.	3	Druckschmerz i. rechten Oberbauch	Gesamtbilirubin 1,21mg% Motilitätsstörung der Gallenblase
5. männl.	3	Druckschmerz i. rechten Oberbauch	Motilitätsstörung der Gallenblase
6. weibl.	5	Unverträglichkeit schwerer Speisen	Ø
7. männl.	3	Druckschmerz i. rechten Oberbauch	Ø
8. männl.	5	Druckschmerz i. rechten Oberbauch	Motilitätsstörung der Gallenblase

Nr.	Geschlecht	Abstand von der Hepatitis (Jahre)	Art der Be- schwerden	sonstige pathol. Befunde
9.	männl.	4	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	γ-Globuline 1,66 g%, Motilitätsstörung der Gallenblase
10.	weibl.	4	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Ø
11.	männl.	4	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Gesamtbilirubin 1,63 mg%, Gallenblase nicht zu beurteilen
12.	männl.	4	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Ø
13.	männl.	4	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Ø
14.	weibl.	5	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Thymol 5,6 MLE
15.	weibl.	5	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Cholelithiasis, SGOT 20,2 mE
16.	männl.	6	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Ø
17.	männl.	6	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Gesamtbilirubin 2,60 mg%, Motilitäts- störung der Gallen- blase
18.	männl.	2	Müdigkeit	Gesamtbilirubin 1,91 mg%
19.	weibl.	5	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Gallenblase nicht zu beurteilen
20.	männl.	4	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Gesamtbilirubin 1,45 mg%

Nr.	Geschlecht	Abstand von der Hepatitis (Jahre)	Art der Be- schwerden	sonstige pathol. Befunde
21.	weibl.	2	Meteorismus	Ø
22.	weibl.	2	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Ø
23.	weibl.	2	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Leber 3 cm vergrößert Gallenblase nicht zu beurteilen
24.	männl.	6	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Leber 3 cm vergrößert Gesamtbilirubin 1,70 mg% γ-Globuline 1,63 g%
25.	weibl.	2	Druckschmerz i. rechten Ober- bauch	Motilitätsstörung der Gallenblase

2. Kontrollgruppe

In die Kontrollgruppe wurde keine Person aufgenommen, bei der ähnliche Beschwerden bestanden oder in der Anamnese gefunden werden konnten und die eine Gelbsucht durchgemacht hatten.

II. Körperliche Untersuchung

1. Hepatitisgruppe

Bei 10 Personen der Hepatitisgruppe konnte bei der körperlichen Untersuchung eine Vergrößerung der Leber festgestellt werden. Eine Milzvergrößerung lag in keinem Fall vor. Aus Tabelle 2 kann

das Zusammentreffen dieses Befundes mit sonstigen pathologischen Befunden entnommen werden.

Tab. 2: Palpatorische Leber- und Milzvergrößerung im Zusammenhang mit sonstigen pathologischen Befunden bei der Hepatitis-gruppe

Nr.	Geschlecht	Leber	Milz	sonstige pathologische Befunde
1.	weibl.	3 cm	Ø	Cholelithiasis mit Motilitätsstörung Gesamtbilirubin 2,25 mg%
2.	männl.	3 cm	Ø	λ-Globuline 1,84 g%
3.	männl.	4,5cm	Ø	Ø
4.	männl.	2 cm	Ø	γ-Globuline 1,71 g% Gallenblase nicht zu beurteilen
5.	männl.	1,5cm	Ø	Gesamtbilirubin 1,43 mg%
6.	männl.	6 cm	Ø	κ-Globuline 2,03 g%, Thymol 13,7 MLE Gallenblase nicht zu beurteilen
7.	weibl.	3 cm	Ø	Druckschmerz, Gallenblase nicht zu beurteilen
8.	männl.	3 cm	Ø	Cholelithiasis
9.	weibl.	3 cm	Ø	Motilitätsstörung der Gallenblase
10.	männl.	3 cm	Ø	Gesamtbilirubin 1,7 mg%, Druck- schmerz, κ-Globuline 1,63 g%

2. Kontrollgruppe

In die Kontrollgruppe wurde niemand genommen, bei dem eine Leber- bzw. Milzvergrößerung festzustellen war.

III. Laboruntersuchungen

a). Transaminasen SGOT, SGPT

1. Hepatitisgruppe

Bei den Transaminasen wurden in der Hepatitisgruppe folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

SGOT

Mittelwert 7,30 mE
Standardabweichung $\pm$ 3,13 mE

SGPT

Mittelwert 5,26 mE
Standardabweichung $\pm$ 3,35 mE

Eine Erhöhung der Transaminasen über die obere Normgrenze von 18,0 mE wurde in 2 Fällen gefunden. Das Zusammentreffen dieses Befundes mit anderen pathologischen Werten ergibt sich aus Tab.3.

Tab. 3: Zusammentreffen erhöhter Transaminaseaktivität im Serum
in der Hepatitisgruppe mit sonstigen pathologischen
Befunden

Nr.	Geschlecht	SGOT (mE)	SGPT (mE)	sonstige pathologische Befunde
1.	weibl.	24,5	20,2	Cholelithiasis, Gesamtbilirubin 1,24 mg%, Motilitätsstörung der Gallenblase
2.	weibl.	11,2	20,0	Cholelithiasis, Druckschmerz

2. Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurden folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

SGOT

Mittelwert 8,97 mE
Standardabweichung $\pm 3,94$ mE

SGPT

Mittelwert 7,6 mE
Standardabweichung $\pm 4,8$ mE

Eine Erhöhung der Transaminasen über die obere Normgrenze von 18,0 mE wurde in der Kontrollgruppe in 3 Fällen gefunden. Das Zusammentreffen dieses Befundes mit anderen pathologischen Laborwerten, und die Krankheit, wegen der die Personen stationär behandelt wurden, ergibt sich aus Tabelle 4.

Tab. 4: Zusammentreffen erhöhter Transaminasen bei der Kontrollgruppe mit sonstigen pathologischen Befunden

Nr.	Geschlecht	SGOT (mE)	SGPT (mE)	sonstige pathologische Befunde
1.	männl.	19,0	31,0	Varicocele, Motilitätsstörung der Gallenblase
2.	männl.	20,2	18,0	Septumdeviation
3.	weibl.	9,0	20,2	Collumcarcinom

Die Zahl der über die Norm erhöhten Transaminasewerte unterscheidet sich nach dem χ^2 -Test ($\chi^2 = 0,056$) in den beiden miteinander verglichenen Gruppen nicht.

b) Alkalische Phosphatase

1. Hepatitisgruppe

Bei der Hepatitisgruppe wurden für die alkalische Phosphatase folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

Mittelwert 1,8 mMolE
Standardabweichung $\pm$ 1,1 mMolE

Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase über die obere Normgrenze von 4,5 mMolE wurde in einem Fall gefunden (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Erhöhte alkalische Phosphatasewerte über 4,5 mMolE bei der Hepatitisgruppe mit sonstigen pathologischen Befunden

Nr.	Geschlecht	alkalische Phosph. (mMolE)	sonstige pathologische Befunde
1.	männl.	9,6	Gesamtbilirubin 1,25 mg% Gesamtcholesterin 280 mg% Motilitätsstörung der Gallenblase

2. Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurden für die alkalische Phosphatase folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

Mittelwert 1,93 mMolE
Standardabweichung $\pm$ 0,81 mMolE

Eine geringe Erhöhung der alkalischen Phosphatase über die obere Normgrenze von 4,5 mMolE wurde in 2 Fällen gefunden. Das Zusammentreffen dieser Befunde mit sonstigen pathologischen Werten ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tab. 6: Erhöhte alkalische Phosphatase über 4,5 mMolE bei der Kontrollgruppe mit sonstigen pathologischen Befunden und Angabe der Krankheit, die zur stationären Behandlung führte.

Nr.	Geschlecht	alkalische Phosph. (mMolE)	sonstige pathologische Befunde
1.	männl.	5,1	Rollappen-Plastik, Gesamtcholesterin 274 mg%, Motilitätsstörung der Gallenblase
2.	männl.	4,72	akuter Hörsturz

Die Zahl der über die obere Normgrenze von 4,5 mMolE erhöhten Werte der alkalischen Phosphatase unterscheidet sich nach dem χ^2 -Test ($\chi^2 = 0,3378$) in den beiden miteinander verglichenen Gruppen nicht.

c) Thymol

1. Hepatitisgruppe

Bei der Hepatitisgruppe wurden für Thymol folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

Mittelwert	2,42 MLE
Standardabweichung	$\pm 2,72$ MLE

Eine Erhöhung über die obere Normgrenze von 4,5 MLE wurde in 5 Fällen gefunden. Diese Befunde, zusammen mit sonstigen pathologischen Befunden, sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tab. 7: Erhöhte Thymolwerte über 4,5 MLE mit sonstigen pathologischen Befunden bei der Hepatitisgruppe

Nr.	Geschlecht	Thymol (MLE)	sonstige pathologische Befunde
1.	männl.	5,0	Motilitätsstörung der Gallenblase
2.	weibl.	5,6	Druckschmerz im rechten Oberbauch
3.	männl.	5,1	Gesamtcholesterin 271 mg%
4.	männl.	8,5	histologisch: großtropfige Leberzellverfettung; Motilitätsstörung der Gallenblase
5.	männl.	13,5	γ -Globuline 2,03 g%, Leber 6 cm vergrößert, Gallenblase nicht zu beurteilen

2. Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurden für Thymol folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

Mittelwert	1,99 MLE
Standardabweichung	$\pm 1,94$ MLE

Eine Erhöhung über die obere Normgrenze von 4,5 MLE wurde in 6 Fällen gefunden. Diese Befunde, zusammen mit anderen pathologischen Befunden und die Krankheit, wegen der die Personen stationär behandelt wurden, sind in Tabelle 8 aufgezeigt.

Tab. 8: Thymolwerte über 4,5 MLE bei der Kontrollgruppe mit sonstigen pathologischen Befunden zusammen mit der Krankheit, wegen der die Patienten stationär behandelt wurden

Nr.	Geschlecht	Thymol (MLE)	sonstige pathologische Befunde
1.	männl.	9,45	Wangentumor
2.	weibl.	5,8	uterus myomatosus, Gesamtcholesterin 287 mg%, γ -Globulin 2,21 g%
3.	männl.	12,5	Abszess nach Blasenteilresektion Gallenblase nicht zu beurteilen
4.	männl.	7,4	Harnröhrenfistel, Gallenblase nicht zu beurteilen
5.	männl.	5,2	Lymphangitis
6.	weibl.	5,6	uterus myomatosus, Gesamtcholesterin 277 mg%

Die Zahl der über die obere Normgrenze von 4,5 MLE erhöhten Thymolwerte unterscheidet sich nach dem χ^2 -Test ($\chi^2 = 0,056$) in den beiden miteinander verglichenen Gruppen nicht.

d) Gesamtcholesterin

1. Hepatitisgruppe

In der Hepatitisgruppe wurden für Gesamtcholesterin folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

Mittelwert	223,61 mg%
Standardabweichung	$\pm$ 39,34 mg%

Eine Erhöhung des Gesamtcholesterins über 270 mg% lag bei 12 Patienten vor. Tabelle 9 zeigt diese Befunde zusammen mit anderen pathologischen Befunden bei der Hepatitisgruppe.

Tab. 9: Erhöhung des Gesamtcholesterins über 270 mg% bei der Hepatitisgruppe zusammen mit anderen pathologischen Befunden

Nr.	Geschlecht	Alter	Ges. Cholesterin (mg%)	sonstige pathologische Befunde
1.	weibl.	61	323	Ø
2.	männl.	74	277	Motilitätsstörung der Gallenblase
3.	männl.	64	291	Gallenblase nicht zu beurteilen
4.	männl.	59	344	Motilitätsstörung der Gallenblase
5.	männl.	69	280	Gesamtbilirubin 1,25 mg% alkal. Phosphatase 9,6 mME Motilitätsstörung der Gallenblase
6.	weibl.	52	285	Ø
7.	weibl.	41	289	Ø
8.	männl.	65	271	Thymol 5,1 MLE
9.	männl.	61	273	Cholelithiasis, Motilitäts- störung der Gallenblase
10.	weibl.	66	281	Cholelithiasis, γ -Globu- line 1,62 g%, Motilitäts- störung der Gallenblase
11.	weibl.	38	278	Cholelithiasis, Gesamt- bilirubin 1,53 mg%, Motilitätsstörung der Gallenblase
12.	männl.	56	281	Ø

2. Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurden für Gesamtcholesterin folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

Mittelwert	232,96 mg%
Standardabweichung	± 42,10 mg%

In der Kontrollgruppe wurde eine Erhöhung des Gesamtcholesterins in 21 Fällen gefunden. In Tabelle 10 ist das Zusammentreffen dieser Werte mit anderen pathologischen Befunden und die Krankheit, wegen der die Personen stationär behandelt wurden, angezeigt.

Tab. 10: Erhöhtes Gesamtcholesterin über 270 mg% mit anderen pathologischen Befunden in der Kontrollgruppe

Nr.	Geschlecht	Alter	Ges. Cholest. (mg%)	sonstige pathologische Befunde
1.	weibl.	67	303	Uterusca, Gesamtbilirubin 1,28 mg%, Gallenblase nicht zu beurteilen
2.	männl.	30	272	Ohradikaloperation, Motilitätsstörung der Gallenblase
3.	weibl.	52	285	descensus uteri
4.	männl.	80	274	Rollappen-Plastik, Alkal. Phosphatase 5,1 mMolE, Motilitätsstörung der Gallenblase
5.	weibl.	42	287	uterus myomatosus, Thymol 5,8 MLE, χ -Globuline 2,21 mg%
6.	weibl.	71	285	vulvacarcinom, Motilitätsstörung der Gallenblase
7.	männl.	49	280	Bronchialadenom
8.	weibl.	46	294	corpuscarcinom, Cholelithiasis, Motilitätsstörung der Gallenblase

Nr.	Geschlecht	Alter	Ges.Cholest. (mg%)	sonstige pathologische Befunde
9.	weibl.	62	286	Unterschenkelfraktur, Cholelithiasis
10.	männl.	40	273	Jochbeinfraktur, γ -Globuline 1,82 mg%
11.	weibl.	35	282	Interruptio, Cholelithiasis
12.	weibl.	24	319	Ø
13.	weibl.	62	289	Corpuscarcinom, Gesamtbilirubin 1,72 mg%, Motilitätsstörung der Gallenblase
14.	weibl.	69	280	Corpuscarcinom, Motilitätsstörung der Gallenblase
15.	männl.	36	273	Alveolarfistel
16.	weibl.	45	277	uterus myomatosus, Thymol 5,6 MLE
17.	weibl.	42	283	descensus uteri
18.	weibl.	47	286	Rectocelecē Gesamtbilirubin 1,26 mg%
19.	weibl.	38	321	collumcarcinom
20.	männl.	58	279	Septumdeviation
21.	weibl.	33	273	retroflexio uteri

Die Zahl der über die obere Normgrenze von 270 mg% erhöhten Cholesterinwerten unterscheidet sich nach dem χ^2 -Test ($\chi^2 = 2,92$) in den beiden miteinander verglichenen Gruppen nicht.

e) Gesamtbilirubin und direktes Bilirubin

1. Hepatitisgruppe

In der Hepatitisgruppe wurden für Gesamtbilirubin und Bilirubin-ester folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

Gesamtbilirubin

Mittelwert 0,89 mg%
Standardabweichung $\pm$ 0,53 mg%

Bilirubinester

Mittelwert 0,16 mg%
Standardabweichung $\pm$ 0,20 mg%

In der Hepatitisgruppe wurde bei 21 Personen = 19,8 % eine Erhöhung des Gesamtbilirubins gefunden. Tabelle 11 zeigt diese Befunde neben indirektem und direktem Bilirubin und sonstigen pathologischen Befunden.

Tab. 11: Erhöhtes Gesamtbilirubin über 1,2 mg%, indirektes und direktes Bilirubin und sonstige pathologische Befunde bei der Hepatitisgruppe

Nr.	Ge- schlecht	Abstand von der Hepatitis (Jahre)	Bilirubin gesamt (mg%)	Bilirubin direkt (mg%)	Bilirubin indirekt (mg%)	sonstige pathologische Befunde
1.	männl.	4	1,28	0,26	1,02	Ø
2.	weibl.	3	1,21	0,47	0,47	Druckschmerz Motilitäts- störung der Gallenblase

Nr.	Ge- schlecht	Abstand von der Hepatitis (Jahre)	Bilirubin gesamt (mg%)	Bilirubin direkt (mg%)	Bilirubin indirekt (mg%)	sonstige pathologische Befunde
3.	weibl.	3	2,02	0,41	1,61	Motilitäts- störung der Gallenblase
4.	weibl.	3	2,25	0,60	1,65	Leber 3 cm vergrößert Cholelithia- sis, Motili- tätsstörung der Gallen- blase
5.	weibl.	5	1,52	0,33	1,19	Ø
6.	männl.	4	1,25	0,29	0,94	alkal.Phosph. 9,6 mMole Gesamtcholest 280 mg%, Mo- tilitätsstö- rung der Gal- lenblase
7.	männl.	4	1,63	0,00	1,63	Druckschmerz, Gallenblase nicht zu be- urteilen
8.	weibl.	3	1,36	0,62	0,72	negatives Cholecysto- gramm bei po- sitivem Cho- langiogramm
9.	weibl.	4	1,21	0,16	1,05	Motilitäts- störung der Gallenblase
10.	männl.	4	1,82	0,49	1,37	γ-Globuline 1,68 g%
11.	weibl.	3	1,24	0,25	0,99	SGOT 24,5mE, SGPT 20,2mE, Cholelithia- sis, Motili- tätsstörung der Gallen- blase

Nr.	Ge- schlecht	Abstand von der Hepatitis (Jahre)	Bilirubin gesamt (mg%)	Bilirubin direkt (mg%)	Bilirubin indirekt (mg%)	sonstige pathologische Befunde
12.	männl.	6	2,60	trüb	trüb	Druckschmerz, Motilitäts- störung der Gallenblase
13.	weibl.	3	1,53	0,23	1,70	Cholelithia- sis, Gesamt- cholest. 278 mg%, Mo- tilitäts- störung der Gallenblase
14.	männl.	2	2,06	0,41	1,65	γ-Globuline 1,85 g%
15.	männl.	2	1,43	0,46	0,97	Leber 1,5 cm vergrößert
16.	männl.	2	1,91	0,47	1,44	Müdigkeit
17.	männl.	2	1,98	0,44	1,54	γ-Globuline 1,67 g%
18.	männl.	4	2,53	0,14	2,39	Cholelithia- sis, Motili- tätsstörung d. Gallen- blase
19.	männl.	6	1,70	0,41	1,25	Druckschmerz, Leber 3 cm vergrößert, γ-Globuline 1,63 g%
20.	männl.	4	2,75	0,59	2,16	Ø
21.	männl.	4	1,45	0,19	1,26	Druckschmerz

2. Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurden für Gesamtbilirubin und Bilirubin folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

Gesamtbilirubin

Mittelwert 0,69 mg%

Standardabweichung $\pm$ 0,39 mg%

Bilirubinester

Mittelwert 0,07 mg%
Standardabweichung $\pm$ 0,15 mg%

In der Kontrollgruppe wurden bei 10 Personen über die obere Normgrenze erhöhte Gesamtbilirubinwerte gefunden. Erhöhtes Gesamtbilirubin, indirektes und direktes Bilirubin, sonstige pathologische Befunde und die Krankheit, wegen der die Patienten stationär behandelt wurden, sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tab. 12: Gesamtbilirubin über 1,2 mg%, indirektes und direktes Bilirubin, sonstige pathologische Befunde bei der Kontrollgruppe

Nr.	Ge- schlecht	Bilirubin gesamt (mg%)	Bilirubin direkt (mg%)	Bilirubin indirekt (mg%)	sonstige pathologische Befunde
1.	weibl.	2,01	0,44	1,67	corpuscarcinom
2.	weibl.	1,28	0,36	0,92	uteruscarcinom, Gesamt- cholesterin 303 mg% Gallenblase nicht zu be- urteilen
3.	männl.	1,26	0,45	0,81	Hodenentzündung
4.	männl.	2,17	0,43	1,74	Tonsillentumor
5.	weibl.	1,30	0,44	0,86	Tonsillitis, Choleli- thiasis
6.	weibl.	1,72	0,22	1,50	corpuscarcinom, Gesamt- cholesterin 289 mg% Motilitätsstörung der Gallenblase
7.	weibl.	1,25	0,08	1,17	uterus myomatosus Motilitätsstörung der Gallenblase
8.	weibl.	1,26	0,00	1,26	Rectocele, Gesamtcho- lesterin 286 mg%
9.	männl.	1,91	trüb	trüb	otitis media, Gallenbla- se nicht zu beurteilen
10.	weibl.	1,44	0,67	0,77	primäre Sterilität

Die Zahl der über die obere Normgrenze von 1,2 mg% erhöhten Gesamtbilirubinwerte unterscheidet sich mit $p < 0,05$ ($\chi^2 = 4,56$) nach dem χ^2 -Test signifikant in den beiden miteinander verglichenen Gruppen.

Der mittlere Gesamtbilirubinwert der Hepatitisgruppe unterscheidet sich von dem mittleren Gesamtbilirubinwert der Kontrollgruppe nach dem t-Test mit $p < 0,005$ signifikant ($t = 2,97$).

Die Verteilung aller Gesamtbilirubinwerte in der Hepatitisgruppe und der Kontrollgruppe zeigt Diagramm 1. Weiterhin enthält das Diagramm die Bilirubinkonzentrationen von 352 gesunden Personen⁺). Die Verlagerung der Maxima der beiden Kontrollgruppen ist dadurch zu erklären, daß in der eigenen Kontrollgruppe morgens Nüchternblut entnommen wurde, während beim anderen Vergleichskollektiv am Abend Blut entnommen wurde.

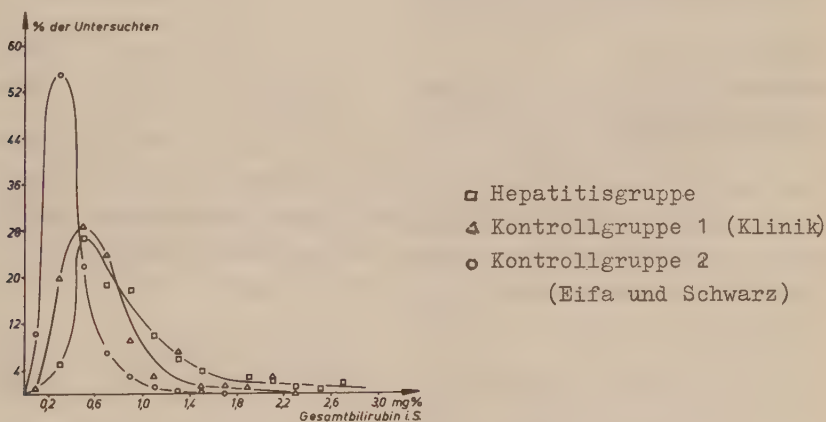


Diagramm 1: Vergleich aller Gesamtbilirubinwerte in der Hepatitisgruppe und zweier Kontrollgruppen

⁺) Doktorarbeit BARTENSCHLAGER, Werte von Einwohnern der Dörfer Eifa und Schwarz.

f) Elektrophorese

1. Hepatitisgruppe

In der Hepatitisgruppe wurden für Gesamteiweiß, Albumine und γ -Globuline folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

Gesamteiweiß

Mittelwert	7,13 g%
Standardabweichung	$\pm 0,50$ g%

Albumine

Mittelwert	4,20 g%
Standardabweichung	$\pm 0,50$ g%

γ -Globuline

Mittelwert	1,30 g%
Standardabweichung	$\pm 0,31$ g%

In der Hepatitisgruppe wurden bei 16 Personen eine Erhöhung des γ -Globulins über 1,6 g% gefunden. Diese Werte neben Gesamteiweiß, Albuminen und sonstigen pathologischen Befunden sind in Tabelle 13 aufgezeigt.

Tab. 13: Erhöhung der γ -Globuline über 1,6 g%, Gesamteiweiß, Albumine und sonstige pathologische Befunde bei der Hepatitisgruppe

Nr.	Ge- schlecht	γ -Glo- buline (g%)	Albu- mine (g%)	Ges.Ei- weiß (g%)	sonstige pathologische Befunde
1.	männl.	1,66	4,40	7,95	Druckschmerz, Motilitätsstörung der Gallenblase
2.	weibl.	1,72	4,01	7,45	Ø
3.	männl.	1,84	3,69	7,50	Leber 3 cm vergrößert
4.	männl.	1,68	4,49	7,85	Gesamtbilirubin 1,82 mg%
5.	weibl.	1,80	4,54	8,60	Ø
6.	männl.	1,64	3,45	7,00	Motilitätsstörung der Gallenblase
7.	weibl.	1,62	2,87	6,65	Cholelithiasis, Ges.Cholesterin 281 mg%, Motilitätsstörung der Gallenblase
8.	weibl.	1,85	3,85	7,50	Ø
9.	männl.	1,71	3,40	7,80	Leber 2 cm vergrößert, Gallenblase nicht zu beurteilen
10.	männl.	1,85	4,39	8,15	Ges.Bilirubin 2,06 mg%
11.	männl.	1,67	4,04	7,00	Ges.Bilirubin 1,98 mg%
12.	männl.	2,03	3,16	7,25	Leber 6 cm vergrößert Thymol 13,7 MLE, Gallenblase nicht zu beurteilen
13.	weibl.	1,62	3,85	7,20	Motilitätsstörung der Gallenblase
14.	männl.	1,77	3,74	7,60	Ø
15.	männl.	1,63	4,39	7,95	Druckschmerz, Leber 3 cm vergrößert, Ges.Bilirubin 1,7 mg%
16.	weibl.	2,00	3,15	6,90	Cholelithiasis, Motilitätsstörung der Gallenblase

2. Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurden für Gesamteiweiß, Albumine und γ -Globuline folgende Mittelwerte bzw. Standardabweichungen gefunden:

Gesamteiweiß

Mittelwert 8,0 g%
Standardabweichung $\pm$ 0,50 g%

Albumine

Mittelwert 4,5 g%
Standardabweichung $\pm$ 0,54 g%

γ -Globuline

Mittelwert 1,3 g%
Standardabweichung $\pm$ 0,34 g%

In der Kontrollgruppe wurde in sechs Fällen eine Erhöhung der γ -Globuline über 1,6 g% gefunden. Tabelle 14 zeigt diese Werte neben Gesamteiweiß, Albuminen, sonstigen pathologischen Befunden und die Krankheit, wegen der die Personen stationär behandelt wurden.

Tab. 14: Erhöhung der γ -Globuline über 1,6 g%, Gesamteiweiß, Albumine und sonstige pathologische Befunde bei der Kontrollgruppe

Nr.	Ge- schlecht	γ -Glo- buline (g%)	Albu- mine (g%)	Ges.Ei- weiß (g%)	sonstige pathologische Befunde
1.	männl.	1,72	4,58	8,60	Facialisparese, Motilitäts- störung der Gallenblase
2.	weibl.	2,98	3,41	8,55	Epipharynx tumor

Nr.	Ge- schlecht	γ -Glo- buline (g%)	Albu- mine (g%)	Ges. Ei- weis (g%)	sonstige pathologische Befunde
3.	weibl.	2,21	3,72	7,70	uterus myomatosus, Thymol 5,8 MLE, Ges.Cholesterin 287 mg%
4.	männl.	1,82	5,03	8,70	Jochbeinfraktur, Ges.Cholest. 273 mg%
5.	weibl.	1,65	4,98	9,05	Tonsillitis
6.	weibl.	1,63	3,70	7,10	Abortus incompletus

Die Zahl der Fälle mit über die obere Normgrenze von 1,6 g% erhöhten γ -Globulinwerten unterscheidet sich mit $p < 0,02$ ($\chi^2 = 5,07$) nach dem χ^2 -Test in den beiden miteinander verglichenen Gruppen signifikant.

IV. Röntgenologische Untersuchung

1. Hepatitisgruppe

Bei 8 Patienten wurde eine Cholelithiasis gefunden, bei zwei weiteren ein negatives Cholecystogramm bei positivem Cholangiogramm; das entspricht 7,6 % bzw. 9,4 %.

Motilitätsstörungen der Gallenblase wurden in dieser Gruppe in 31 Fällen gefunden, röntgenologisch nicht zu beurteilende Gallenblasen in 16 Fällen.

2. Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurde bei 9 Patienten eine Cholelithiasis gefunden.

Motilitätsstörungen der Gallenblase lagen in 21 Fällen vor,

röntgenologisch nicht zu beurteilende Gallenblasen bei 17 Personen. Tabelle 15 zeigt eine Gegenüberstellung dieser beiden Gruppen.

Tab. 15: Cholelithiasis, negatives Cholecystogramm, Motilitätsstörung der Gallenblase und röntgenologisch nicht zu beurteilende Gallenblasen in der Hepatitisgruppe und der Kontrollgruppe

	Zustand nach Hepatitis			Kontrollen		
	männl.	weibl.	gesamt	männl.	weibl.	gesamt
röntgenologisch nachgewiesene Gallensteine	2 (3,6%)	6 (12,5%)	8 (7,6%)	1 (1,74%)	8 (16,3%)	9 (8,4%)
negatives Cholecystogramm	-	2 (4,1%)	2 (1,9%)	-	-	-
Motilitätsstörung der Gallenblase	15 (26,7%)	16 (33,3%)	31 (29,7%)	9 (15,7%)	12 (24,5%)	21 (19,8%)
röntgenologisch nicht zu beurteilende Gallenblasen	11 (19,6%)	5 (10,4%)	16 (15,3%)	14 (24,5%)	3 (6,1%)	17 (16,0%)

Der prozentuale Anteil der röntgenologisch nachweisbaren Motilitätsstörungen der Gallenblase lag in der Gruppe mit einer Hepatitis in der Anamnese bei 29,7 %, und in der Kontrollgruppe bei 19,8 %. Die Anzahl der röntgenologisch nicht sicher zu beurteilenden Gallenblasen - in den meisten Fällen war die Gallenblase von dem mit Luft gefüllten Colon überlagert - war mit 15,3 % bzw.

16,0 % in beiden Gruppen gleich groß. Das Vorkommen von Gallensteinen und Motilitätsstörungen der Gallenblase zeigte nach dem χ^2 -Test für die beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Cholelithiasis $\chi^2 = 0,0576$

Motilitätsstörung $\chi^2 = 2,54$

Auch bei der Zahl der röntgenologisch nicht zu beurteilenden Gallenblasen bestand kein signifikanter Unterschied $\chi^2 = 0,0356$. In beiden Gruppen ließ sich, wie die Werte der Tabelle 16 zeigen, eine Beziehung zwischen Gallensteinnachweis einerseits und Zahl der Schwangerschaften, Alter und Zeitspanne zwischen der Hepatitis-erkrankung und der Nachuntersuchung andererseits, nicht feststellen.

Tab. 16: Lebensalter, Zahl der Schwangerschaften und Zeitspanne zwischen Hepatitis und Nachuntersuchung bei Gallenstein-trägern

	Geschlecht	Alter	Zahl der Schwangerschaften	Zeitspanne zwischen Hepatitis u. Nachuntersuchung (Jahre)
Kontrollen	weibl.	27	0	-
	weibl.	62	1	-
	weibl.	21	1	-
	weibl.	46	2	-
	weibl.	35	2	-
	weibl.	43	2	-
	weibl.	29	2	-
	weibl.	42	3	-
	männl.	46	-	-
Hepatitis-gruppe	weibl.	71	0	3
	weibl.	60	0	3
	weibl.	26	1	3
	weibl.	26	2	3
	weibl.	38	3	3
	weibl.	66	4	4
	männl.	47	-	4
	männl.	54	-	2

IV. DISKUSSION

Als Folgekrankheiten nach Virus-Hepatitis werden die chronische Hepatitis und die Lebercirrhose, als funktionelle Störungen die Hyperbilirubinämie, der haemolytische Ikterus, an den Gallenwegen außerdem die Cholelithiasis und Motilitätsstörungen diskutiert. Die Ansichten sowohl über die Häufigkeit der genannten Spätschäden als auch darüber, ob alle genannten Störungen wirklich als Folge einer Virus-Hepatitis aufzufassen sind, oder ob es sich hierbei z.T. um Funktionsstörungen handelt, die bereits vor der Erkrankung bestanden haben und nur im Rahmen der klinischen Untersuchung anlässlich einer Hepatitis als solche entdeckt wurden, sind widersprechend. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung einiger dieser Fragen über Spätschäden nach Hepatitis epidemica liefern.

Untersucht wurden insgesamt 106 von 143 Personen, die von 1960 bis 1964 wegen einer akuten Hepatitis in der Med. Klinik Giessen behandelt wurden. Die Untersuchung bestand im Erheben einer Anamnese, die Auskunft über subjektive seit der Hepatitis bestehende Beschwerden geben sollte, in der Palpation von Leber und Milz, blutchemischen Untersuchungen und der röntgenologischen Darstellung der Gallenblase. Zur Kontrolle wurde eine gleichgroße, hinsichtlich Lebensalter, Geschlecht und Zahl der durchgemachten Schwangerschaften der Gruppe mit durchgemachter Hepatitis entsprechende Zahl von Patienten, ohne gastroenterologische Erkrankungen und ohne Hepatitis in der Anamnese untersucht.

Von den Untersuchten mit Hepatitis in der Anamnese gaben 25, das sind 23,5 % Beschwerden, insbesondere ein Druckgefühl im rechten Oberbauch und ein geringerer Teil auch Unverträglichkeit schwerer Speisen an (vgl. Tab. 1), Beschwerden, die vor der Hepatitis nicht bestanden. Die subjektiven Beschwerden waren nicht vermehrt mit einer Cholelithiasis, einer verminderten Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase oder von der Norm abweichenden Labor-

befunden kombiniert. Man kann somit annehmen, daß im Anschluß an eine Hepatitis bestehenbleibende, bzw. neu auftretende Beschwerden, soweit aus unseren Befunden zu entnehmen ist, keinen Hinweis auf eine Organerkrankung geben. Im Gegensatz dazu fand sich bei den 10 Nachuntersuchten mit einer palpatorisch vergrößerten Leber bei 7 sonstige pathologische Befunde (vgl.Tab. 2). Zwei hatten eine Cholelithiasis, 4 über der oberen Normgrenze liegende Gammaglobulinwerte, 3 einen erhöhten Bilirubinspiegel im Serum und einer einen pathologischen Thymolwert.

Ein pathologischer Thymolwert (vgl.Tab. 7) fand sich bei 5 Nachuntersuchten. Davon lag der Wert dreimal zwischen 5 und 5,6 MLE und somit nur gering über der oberen Normgrenze. Da keine weiteren pathologischen Befunde gleichzeitig mit diesem gering erhöhten Thymolwert vorkamen, kann aufgrund des diskreten Befundes keine Lebererkrankung angenommen werden. Dagegen fand sich bei zweien ein deutlich pathologischer Thymolwert mit 8,5 bzw. 13,7 MLE. Bei einem der Patienten wurde eine Leberblindpunktion vorgenommen. Die histologische Untersuchung des Lebergewebes ergab eine hochgradige großtropfige Leberzellverfettung. Der zweite Patient bot neben dem pathologischen Thymolwert einen mit 2,03g% über der Norm liegenden Gammaglobulinwert und eine 6 cm unter dem Rippenbogen tastbare Leber. Aufgrund der genannten Befunde muß angenommen werden, daß es sich bei diesem Patienten um eine Lebercirrhose handelt. Die Frage, ob es sich bei dem im Jahre 1964 durchgemachten Ikterus wirklich um eine akute Hepatitis oder um den Schub einer chronischen Hepatitis handelte, läßt sich, da eine histologische Untersuchung beim ersten stationären Aufenthalt nicht vorgenommen wurde, nicht sicher entscheiden. Die Laboruntersuchungen ergaben bei der Entlassung im Jahre 1964 normale Ergebnisse, womit jedoch nicht widerlegt ist, daß es sich bereits damals um den Schub einer chronischen Hepatitis gehandelt haben könne. Die Nachuntersuchung von ZIEVE (76) bei 367 Personen, die 4 - 6 Jahre vorher eine Hepatitis durchgemacht hatten, ergab keine signifikant höhere Zahl von pathologischen Thymolwerten als bei der Kontrollgruppe. Für die relativ hohe

Zahl pathologischer Thymolwerte von KÜHN und HITZELBERGER (47) ergibt sich folgende Erklärung: Diese Patienten hatten die Hepatitis fast alle im Kriege durchgemacht, waren demzufolge nicht so sorgfältig behandelt worden und sind schlechter ernährt als unsere Patienten!

Die alkalische Serumphosphatase fand sich lediglich bei einem der Nachuntersuchten, der gleichzeitig eine geringe Cholesterin- und Serumbilirubinerhöhung zeigte, erhöht.

In Tabelle 11 sind Bilirubinkonzentrationen, die über der von uns bei 1,2 mg% angenommenen oberen Normgrenze gefunden wurden, zusammen mit gleichzeitig vorkommenden weiteren pathologischen Befunden angeführt.

Bei insgesamt 21 Nachuntersuchten (= 19,8 %) lag das Gesamt-bilirubin über der Norm. Im Vergleich hierzu fand sich in der Kontrollgruppe 10 Mal (= 9,4 %) eine über 1,2 mg% liegende Bilirubinkonzentration im Serum (vgl. Tab. 12 und Diagramm 1). Die in der Hepatitisgruppe häufiger über die obere Normgrenze erhöhte Bilirubinkonzentration unterscheidet sich mit $p < 0,005$ signifikant, von der Zahl der erhöhten Bilirubinkonzentrationen in der Kontrollgruppe. Auch die mittlere Bilirubinkonzentration im Serum liegt in der Hepatitisgruppe mit $p < 0,005$ signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Mehrzahl aller Bilirubinkonzentration in der Hepatitis- und der Kontrollgruppe lagen bei 0,5 mg% (vgl. Diagramm 1). Die Bilirubinkonzentration im Serum bei der Hepatitisgruppe und der Kontrollgruppe 1 wurde in dem morgens bei den nüchternen Versuchspersonen entnommenen Blut bestimmt. Ein unterschiedlicher Einfluß von Nahrungsaufnahme und Tageszeit, beides sind Faktoren, die den Serumbilirubinspiegel beeinflussen, bestand folglich bei den miteinander verglichenen Gruppen nicht. Der Einfluß von Nahrungsaufnahme und Zeitpunkt der Blutentnahme auf die Bilirubinkonzentration im Serum ergibt sich aus der zweiten in Diagramm 1 dargestellten Kurve von gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe 2). Bei

dieser Gruppe - untersucht wurden insgesamt 352 Personen - erfolgte die Blutentnahme abends zwischen 20⁰⁰ und 22⁰⁰Uhr. Die maximale Häufigkeit in dieser Kontrolle liegt bei 0,3 mg% und die Zahl der über 1,2 mg% erhöhten Bilirubinwerte liegt entsprechend der allgemeinen Tendenz niedriger.

Die Zahl der erhöhten Cholesterinwerte - als obere Grenze der Norm wurden 270 mg% angenommen - unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. Die Tendenz zu höheren Serumcholesterinkonzentrationen in der Kontrollgruppe ist zwar deutlich, die unterschiedliche Häufigkeit erhöhter Serumcholesterinwerte in beiden Gruppen läßt sich jedoch statistisch nicht sichern.

Von den Bluteiweißkörpern interessierte im Zusammenhang mit der Frage einer Restschädigung der Leber nach einer akuten Hepatitis insbesondere die Gammaglobulinfraktion. Wie Tabelle 13 zeigt, fand sich bei 16 der Nachuntersuchten eine über 1,6g% erhöhte Gammaglobulinkonzentration im Serum. Dieser erhöhte Wert kam einmal mit einer pathologisch vergrößerten Leber ohne sonstige von der Norm abweichende Laborbefunde, zweimal mit einer erhöhten Bilirubinkonzentration im Serum und einmal mit einer erhöhten Bilirubinkonzentration + Lebervergrößerung gemeinsam vor.

Während die bei der Kontrollgruppe - hierbei handelt es sich zwar um gastroenterologisch gesunde Personen, trotzdem waren, wie aus den in den einzelnen Tabellen angegebenen Diagnosen zu ersehen ist, nicht alle als vollkommen gesund anzusehen - erhobenen Laborbefunden als Vergleichswerte gegenüber den bei der Hepatitisgruppe erhobenen Laborbefunden insbesondere bei der Beurteilung von Transaminasen, Thymol und Gammaglobulinwerten nicht sicher zu verwerten sind und nur der Vollständigkeit halber genannt wurden, können die Kontrollpersonen bei der Beurteilung der Gallensteinhäufigkeit ohne Vorbehalt als Vergleichskollektiv angesehen werden. Der Vergleich der Häufigkeit des Gallensteinnachweises, der verminderten Kontraktion der Gallenblase und der röntgenologisch nicht zu beurteilenden Gallenblasen unter-

schied sich in beiden Gruppen, wie die Werte in Tabelle 15 zeigen, statistisch nicht. Die Tendenz zu einem vermehrten Vorkommen funktioneller Störungen nach Hepatitis läßt sich statistisch nicht sichern.

Aus diesen bei der Nachuntersuchung Hepatitiskrankter erhobenen klinischen röntgenologischen und laborchemischen Befunden läßt sich hinsichtlich der als Folge einer akuten Hepatitis diskutierten Erkrankungen und funktionellen Störungen folgendes aussagen:

1. Chronische Hepatitis und Lebercirrhose

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, daß es sich bei einer in der Anamnese angegebenen aufgrund von Laboruntersuchungen diagnostizierten akuten Hepatitis bereits um einen akuten Schub einer chronischen Hepatitis bzw. Lebercirrhose handelte, die bis dahin asymptomatisch verlief. Die Ergebnisse von den in der Einleitung zitierten Autoren, die sehr widersprechende Angaben über die Bedeutung der akuten Hepatitis als Ursache chronischer Leberparenchymerkrankungen machen, mögen zum Teil hierdurch bedingt sein. Weiterhin muß bei der Interpretation von Laborwerten bedacht werden, daß auch trotz normaler Laborbefunde eine chronische Hepatitis oder sogar eine Lebercirrhose vorliegen kann. - Die Durchsicht der von uns bei ehemals Hepatitiskranken erhobenen Befunde zeigt nur bei zweien Laborwerte, die auf eine Lebererkrankung hinweisen. Als Ursache der von der Norm abweichenden Laborwerte ergab sich einmal eine Fettleber, die histologisch gesichert werden konnte, während bei dem zweiten Fall die Konstellation der Werte für eine Cirrhose so typisch war, daß auf eine histologische Sicherung verzichtet wurde. Bei dem letztgenannten Patienten wurde die akute Hepatitis in der Anamnese nicht histologisch gesichert, so daß eine posthepatitische Cirrhose nicht als gesichert angesehen werden kann.

Immerhin, wenn es sich um eine Hepatitis-Folge handelt, kommt man auf 1 % (das entspricht etwa den Angaben der Literatur). Bei 28 (= 27,3 %) Fällen fanden sich von der Norm abweichende Untersuchungsbefunde, die zwar als Hinweis auf eine mögliche Lebererkrankung angesehen werden können, die aber nicht ausreichen, die Diagnose chronische Hepatitis oder Lebercirrhose zu stellen. In diesen Fällen wäre eine Leberbiopsie zur Klärung der Diagnose erforderlich. Unsere Befunde, nach denen von 106 Nachuntersuchten nur 2 (1,8 %) pathologische, für eine Lebererkrankung typische Laborwerte aufweisen, stehen im Widerspruch zu einer Reihe von Mitteilungen in der Literatur (21, 45, 47, 63), die bereits in der Einleitung erörtert wurden. Die Diskrepanz zwischen den von den einzelnen Untersuchern gewonnenen Ergebnisse ist möglicherweise dadurch bedingt, daß einigen Autoren Patienten mit einer in der Anamnese angegebenen Hepatitis, die wegen irgendwelcher Beschwerden poliklinisch untersucht wurden, als Material für die Untersuchung dienten.

Eine weitere Ursache könnte sein, daß die Verlaufsform der einzelnen Hepatitisepidemien hinsichtlich der Schwere der Erkrankung sehr unterschiedlich sein kann, wie sich insbesondere aus der oft sehr unterschiedlichen Letalität bei den einzelnen Hepatitisepidemien ergibt. Diese verschiedenen Verlaufsformen der Hepatitis könnte die Ursache für unterschiedlich schwere Spätschäden der Leberfunktion nach Hepatitis sein.

Tab. 17: Von der Norm abweichende Laborwerte ohne sicheren Hinweis auf eine Leberparenchymkrankung.

(Nicht aufgeführt wurden in dieser Tabelle die über 1,2 mg% erhöhten Gesamtbilirubinwerte im Serum ohne sonstige pathologische Befunde).

Nr.	Leber unter d. Rippenb. cm	Bili- rubin ges. mg%	SGPT I.U.	Thymol MLE	Gamma- globulin g%	alkalische Phosphatase mMole
1	3	2,25	-	-	-	-
2	3	-	-	-	1,84	-
3	4,5	-	-	-	-	-
4	2	-	-	-	1,71	-
5	1,5	1,43	-	-	-	-
6	3	-	-	-	-	-
7	3	-	-	-	-	-
8	3	-	-	-	-	-
9	-	-	20,0	-	-	-
10	-	1,24	20,0	-	-	-
11	-	1,25	-	-	-	9,6
12	-	-	-	5,0	-	-
13	-	-	-	5,6	-	-
14	-	-	-	5,1	-	-
15	3	1,70	-	-	1,63	-
16	-	2,06	-	-	1,85	-
17	-	1,98	-	-	1,67	-
18	-	-	-	-	1,66	-
19	-	-	-	-	1,72	-
20	-	1,82	-	-	1,68	-
21	-	-	-	-	1,80	-
22	-	-	-	-	1,64	-
23	-	-	-	-	1,62	-
24	-	-	-	-	1,85	-
25	-	-	-	-	1,71	-
26	-	-	-	-	1,62	-
27	-	-	-	-	1,77	-
28	-	-	-	-	2,00	-

2. Hyperbilirubinämie

Die bei beiden Gruppen bestimmten im Diagramm 1 dargestellten Bilirubinkonzentrationen im Serum zeigen die bekannte asymmetrische Verteilung (Literatur bei 76). Bilirubinkonzentrationen bis zu einer Höhe von über 2 mg% wurden auch von anderen Untersuchern bei Gesunden gefunden. So konnte WEISS (74) bei 4 % gesunder Blutspender einen Bilirubinspiegel von über 1,2 mg% bis maximal 4 mg% nachweisen.

In der Literatur mitgeteilten Ergebnisse von Vergleichsuntersuchungen über die Höhe des Serumbilirubinspiegels nach durchgemachter Hepatitis und bei Kontrollpersonen sind widersprechend. KÜHN und HITZELBERGER (47) fanden bei 300 Nachuntersuchten in 31,8 % und bei Kontrollpersonen 6 % eine erhöhte Bilirubinkonzentration im Serum. Die Autoren weisen darauf hin, daß es sich bei der Hepatitisgruppe um Patienten handelt, die die Poliklinik aufsuchten bzw. stationär behandelt wurden und in der Anamnese einen Ikterus angaben. Somit wurde eine gewisse Auswahl vorgenommen, die u.U. das Ergebnis beeinflußt haben könnte.

ZIEVE u. Mitarbeiter (76) untersuchten 367 ehemals Hepatitis- kranke und fanden bei 4,4 % einen Gesamtbilirubinspiegel von über 1,0 mg%, bei 1,9 % einen Wert von über 1,5 mg% und bei 1,1 % ein Gesamtbilirubin von über 2,0 mg%. In der Kontrollgruppe fand sich hingegen bei 5 % ein Wert von über 1,0 mg%, bei 0,5 % ein solcher von über 1,5 mg%, und Bilirubinspiegel von über 2,0 mg% wurden nicht gefunden.

FRANKEN u. Mitarbeiter (24) fanden bei der Nachuntersuchung Hepatitiskrankter keinen Unterschied in der Gesamtbilirubinkonzentration zwischen Hepatitis- und Kontrollgruppe.

Die von uns an einem nicht ausgewählten Kollektiv ehemals Hepatitiskrankter und an einer sorgfältig ausgewählten Kontrollgruppe vorgenommenen Bilirubinbestimmungen sprechen dafür, daß nach einer Hepatitis signifikant häufiger über die Norm erhöhte Serumbilirubinwerte zu erwarten sind.

3. Gallensteine

Wegen des in beiden Gruppen gleich häufigen Gallensteinnachweises muß die Gallensteinbildung als Folge einer akuten Hepatitis abgelehnt werden. Hiermit werden die bereits erwähnten Befunde von DEMLING u. Mitarbeitern (16) bestätigt.

4. Funktionelle Störungen

Hinweise auf funktionelle Störungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes als Folge einer durchgemachten Hepatitis ergeben sich aus den subjektiven Beschwerden und der röntgenologisch nachweisbaren verminderten Kontraktion der Gallenblase. "Posthepatitis-Syndrom". Am wenigsten Aussagekraft haben die von insgesamt 23,5 % der ehemals Hepatitiskranken zugegebenen subjektiven Beschwerden, die nach Angabe der Nachuntersuchten vor der Hepatitis nicht bestanden. Inwieweit sich hinter diesen Beschwerden funktionelle Störungen an Magen, Darm oder extrahepatischen Gallenwegen verbergen, läßt sich nicht beantworten. - Wesentlich aussagekräftiger ist dem gegenüber die röntgenologische Prüfung der Gallenblasenkontraktion nach Nahrungsreiz. Hierbei fand sich zwar in der Hepatitisgruppe eine größere Anzahl von Patienten, die nicht auf diesen Reiz ansprachen, der Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe war jedoch statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend läßt sich aufgrund der vorliegenden Untersuchung sagen, daß ein relativ hoher Prozentsatz (23,5 %) der Nachuntersuchten Beschwerden und Unverträglichkeitserscheinungen nach manchen Speisen angibt ("Posthepatitis-Syndrom"), die vor der Hepatitiserkrankung nicht bestanden. Eine Korrelation dieser Beschwerden mit von der Norm abweichenden Laborwerten, mit dem röntgenologischen Nachweis von Gallensteinen oder Funktionsstörungen der Gallenblase, besteht offensichtlich nicht. - Im Gegensatz zu der allgemein geltenden Ansicht, daß eine voraus-

gegangene Hepatitis die Entstehung von Gallensteinen fördert (13, 33, 49, 61, 66), fanden wir in der Gruppe mit durchgemachter Hepatitis nicht häufiger Gallensteine als in der Vergleichsgruppe. Hiermit konnten die kürzlich von DEMLING u. Mitarbeiter (16) mitgeteilten Befunde bestätigt werden.

Die Laboruntersuchungen ergaben signifikante Unterschiede zwischen der Gesamtbilirubinkonzentration und der Gamma-Globulinkonzentration im Serum bei Hepatitis- und Kontrollgruppe. Unsere Befunde sprechen somit trotz der auch bei Gesunden oft gefundenen relativ hohen Bilirubinkonzentrationen dafür, daß eine durchgemachte Hepatitis signifikant häufiger zu Serumbilirubinerhöhungen führt. Hiermit werden die bereits angeführten Befunde von KÜHN und HITZELBERGER (47), von ZIEVE u. Mitarb. (76) etc. bestätigt. - Die Zahl der pathologischen Thymolwerte und der über die Norm erhöhten Transaminaseaktivitäten unterschied sich hingegen nicht bei den beiden miteinander verglichenen Gruppen. Die sich mit unterscheidende Zahl pathologischer Thymolteste steht insbesondere im Gegensatz zu den von KÜHN und HITZELBERGER (47) mitgeteilten Befunden. Sie stimmten hingegen überein mit den Beobachtungen von ZIEVE u. Mitarbeitern (76), die ebenfalls in beiden Gruppen gleich viel über der Norm liegende Thymolwerte fanden.

Hinsichtlich eines Übergangs einer akuten Hepatitis in eine chronische Hepatitis, bzw. eine Lebercirrhose kann aufgrund der vorliegenden Nachuntersuchung gesagt werden, daß die Zahl chronischer Lebererkrankungen als Folge einer akuten Hepatitis gering (im vorliegenden Fall etwa 1 %) ist. Auch dieser Befund steht in Einklang mit der Ansicht der Autoren, die in den letzten Jahren Untersuchungen über die Beziehung zwischen akuter Hepatitis und chronischen Lebererkrankungen anstellten (11, 23, 76).

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die bei der Nachuntersuchung von 106 ehemals Hepatitiskranken erhobenen klinischen, laborchemischen und röntgenologischen Befunde wurden denen einer hinsichtlich Alter, Geschlecht und Zahl der durchgemachten Schwangerschaften gleichwertigen Kontrollgruppe gegenübergestellt. Hinsichtlich der als Folgeerkrankung nach einer akuten Hepatitis diskutierten Erkrankungen und funktionellen Störungen können folgende Aussagen gemacht werden:

1. Eindeutig auf eine chronische Hepatitis bzw. Lebercirrhose hinweisende Untersuchungsbefunde fanden sich lediglich bei einem Nachuntersuchten der Hepatitisgruppe.
2. Die Zahl der über die obere Norm erhöhten Bilirubinwerte lag in der Hepatitisgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.
3. Gallensteine fanden sich in der Hepatitisgruppe und Kontrollgruppe mit gleicher Häufigkeit.
4. Funktionelle Störungen müssen aufgrund subjektiver Beschwerden nach einer durchgemachten Hepatitis angenommen werden. Daß hierfür funktionelle Störungen der Gallenblase verantwortlich sind, erscheint, soweit die röntgenologische Prüfung der Gallenblasenfunktion Aussagen darüber gestattet, unwahrscheinlich.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. AXENFELD, H.: Die Leberkrankheiten. Therapie für die Praxis; zit. nach K. BECKMANN, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957
2. BARTELHEIMER, H., E.^{S.} BÜCHERL, H. GERHARTZ, H. GRUNZE, K. KÖHN u. A. TEUSCHER: Gemeinschaftsvorlesung für Studenten. Hepatitisfolgen, Dtsch. med.J. 14, 2-9 u. 33-40 (1963), zit. in KZB Bd. 261, 136 (1964)
3. BECK, H. u. H.A. KÜHN: Beitrag zur Pathogenese der funktionellen Hyperbilirubinaemie, Zeitschr. für klin. Med. 155, 547 ff. (1959)
4. BECKMANN, K.: Die Leberkrankheiten, Diagnostik u. Therapie für die Praxis, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1957)
5. BETKE, K., H. RICHARZ, H. SCHUBOTHE u. O. VIVELL: Erworbene, antikörperbedingte haemolytische Anaemie, Klin.Wschr. 15/16, 373 (1953)
6. BICALHO, S.A., R. SCHURDLER, u. O.A. BLOMQUIST: Beziehungen zwischen Gallenblasenkarzinom und Cholelithiasis, 2. Gastroenterologie 4, 171-175 (1966)
7. BOGREN, H. u. K. LARSSON: On the pigment in the biliary calculi. Scand.J.clin.Lab.Invest. 15, 569-572 (1963)
8. BOLT, W. zit. bei K. BETKE, s. Nr. 5
9. BRONX, N.Y.: (27. Ann. Conv., Amer. Coll. of Gastroenterol., Chicago, 29.-31.X.1962). Amer.J.Gastroent. 39, 630-634 (1963)
10. CHALMERS, T.C., R.D. ECKHARDT, W.E. REYNOLDS, J.G. CIJARRO, jun., N. DEANE, R.W. REIFENSTEIN, C.W. SMITH u. C.S. DAVIDSON: The treatment of acute hepatitis, Collected studies of the effects of diet, rest and physical reconditioning of the acute course of the disease and of the incidence of relapses and residual abnormalities. J. clin. Investig. 34, 1163 (1955)
11. CHALMERS, T.C. u. C.S. SEBESTYEN: Evidence against infectious hepatitis as a course of cirrhosis. Trans. Amer. Clin. and Climat. A. 74, 192 (1963)
12. CORSO, C.: Arch. Ital. Mal. opp. digest. 8, 25 (1939)

13. DAM, H.: Experimentelle alimentäre Erzeugung von Gallensteinen I, II, III. Med. u. Ernähr. 6, 206-210, 237-241 u. 263-266 (1965)
14. DAMESHEK, W.: Rev. d'Hématol. 6, 255 (1951)
15. DAVIDSON; Alcohol and Cholelithiasis: a necropsy/survey of cirrhotic. Am. J. med., S. 244, 704-705 (1962)
16. DEMLING, K., K.F. BAHN, H. GEIDEL u. I. BAHN: Gallensteinbildung und Virushepatitis. Dtsch. med. Wschr. 92, 652-654 (1967)
17. ERB, W. u. W. SIEDE: Accelerierte Cirrhose-Entwicklung nach Hepatitis. Dtsch.Arch.klin.Med. 210, 268-283 (1965)
18. ERLINGER, S., H.N. XUAN, J.P. BENHAMOU u. R. FAUVERT: Les phosphatase alcalines du sérum au cours des maladies du foie. Presse méd. 73, 1-6 (1965)
19. FLEISCHACKER, H. u. E. SEIFERT: Die funktionelle Hyperbilirubinaemie. Wien klin. Wschr. 76, 848-851 (1964)
20. FODOR, O., M. SCHWARTZ, C. CALU u. E. GEORGESCO: Recherches sur les facteurs activateurs dans l'évolution de l'hépatite chronique. Les rôle de l'effort physique. Rev. int. Hépat. 12, 317-325 (1962)
21. FODOR, O., L. STANESCO, V. COSMA, I. ITU, I. FRABILA, P. MUNTEAU, M. SCHWARTZ, COITU, ILLA COBUL-DUMISTRACŢO, BORSEAU: Klinische und epidemiologische Untersuchungen über den Übergang einer akuten Hepatitis in eine chronische Hepatitis. Rev. int. Hépat. 14, 567-575 (1964)
22. FOSBURG, H.: Gallstones in young adults. An analysis of 178 patients under thirty years of age. Rev. in KZB, Bd. 253, S. 315 (1964)
23. FRANKEN, F.H., D. AMELUNG, GARKE, POHLE, LIEBERMEISTER u. DEUPMANN: Katamnestische Untersuchungen zum Problem der posthepatischen Lebercirrhose. Dtsch. med. Wschr. 91, 1753-1760 (1966)
24. FRANKEN, F.H., W. SCHILLING u. D. AMELUNG: Zur Frage der Posthepatischen Hyperbilirubinaemie. Internationales Symposium "Der Ikterus". Freiburg/Breisgau 1967
25. FRIEDMAN, G.D., W.B. KANNEL u. TH. R. DAWBER: The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham study. J. chron. Dis. 19, 273-292 (1966)
26. GARCEAU, A.J.: The influence of alcohol and prior hepatitis on pathology and prognosis. New.Engl.J.Med. 271, 1173-1179 (1964)

27. GHERMAN, Gr. u. V.^V. PAPILIAN: Sur l'étiologie de l'hépatite chronique. Rev. int. Hépat. 13, 421-428 (1963)
28. GITELSON, S., A. SCHWARTZ, M. FRAENKEL u. I. CHOWERS: Gall-bladder dysfunction in diabetes mellitus. The diabetic neurogenic gall bladder. Diabetes (N.Y.) 12, 308-312 (1963)
29. GOEDTLER, A.: Med. Wschr. 3, 531 ff. (1949)
30. GRIPWALL: zit. bei HEILMEYER, L. Med.Klin. 7, 201 (1939)
31. GROS,HERZOG: Die chronische Hepatitis. Münch.med.Wschr. 1, 20-26 (1963)
32. GUGLIELMO, L., A. VALENTINO, L. SAVINO u. F. COUCOURDE: Presse méd. 67, 1859 (1959)
33. HAFTER, E.: Praktische Gastroenterologie. 2. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 1962 und persönliche Mitteilungen
34. HAMPERL, H.: Lehrbuch der Allg. Path. u. Path. Anatomie. 24/25 Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
35. HAUG, H. u. W. GROSS: Diagnostik der Leberkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung enzymatischer Untersuchungen. Med. Klin. 59, 1792-1797 (1964)
36. HAVENS, W.P., jr., S.D. KUSHIAN u. M.R. GREEN: Arch.Int.Med. 79, 457 (1947)
37. HEILMEYER, L.: Der konstitutionelle und erworbene haemolytische Ikterus. Med.Klin. 7, 201 (1939)
38. HEILMEYER, L.: Haemolytische Anaemie auf der Basis abnormer serologischer Reaktionen. Klin.Wschr. 193 (1945)
39. HEILMEYER, L.: zit. bei VOIT, K., Klin.Wschr. 26, 176 (1948)
40. HORWITZ, A. u. S.M. HIRSON: Cholecystitis and cholelithiasis as a sequel to gastric surgery. A clinical impression. Amer.J.Surg. 109, 760-762 (1965)
41. HÜLSSE, CH., H. SELMAIR u. E. WILDHIRT: Folgeerkrankungen u. Prognose der nicht ausgeheilten Virushepatitis im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. 90, 1247-1252 (1965)
42. KALK, H.: Die chronische Verlaufsform der Hepatitis epidemica im Hinblick auf ihre klinische Symptomatologie. Dtsch. med. Wschr. 72, 471 (1947)
43. KALK, H.: Verhandlungen der dtsh. Gesellschaft für innere Medizin 63, 177 (1957)
44. KALK, H.: Die Virushepatitis und ihre Folgezustände. Epidemiologie und Klinik. Helv.med.Acta 28, 382-428 (1961)

45. KALK, H. u. E. WILDHIRT: Die posthepatische Hyperbilirubinämie, eine häufige Folgeerkrankung der Hepatitis. 2. Klin. Med. Wschr. 153, 354-387 (1955)
46. KAMEDA, H.: Gallstone disease in Japan. A report of 812 cases. Gastroenterology 46, 109-114 (1964)
47. KÜHN, H.A. u. A. HITZELBERGER: Über Häufigkeit und prognostische Bedeutung posthepatischer Beschwerden und Leberfunktionsstörungen. Dtsch. med. Wschr. 77, 1562 (1952)
48. KUNKEL, H.G.: Die Leberkrankheiten. Diagnostik u. Therapie für die Praxis, zit. bei BECKMANN, K. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957
49. LEMMEL, G.: Gallensteinbildung als Folge einer parenchymatösen Hepatitis. Klin. Wschr. 13, 1124 (1934)
50. LINDNER, H.: Transaminaseaktivität im Serum bei Patienten mit Lebercirrhose. Med. Klin. 57, 1969-1975 (1962)
51. MAJOUR, C.H. u. TH. SUREN: J. Brit. Med. 8, 4153 (1947)
52. MARGOLESE, R., B. MITMAKER, A.D. TEITLEBAUM u. H. C. BALLON: Observations on the incidence of gallstone disease. Canad. med. Ass. J. 88, 1033-1035 (1963)
53. MORAVEC, M.: Über die Bilirubinhydroderivate im Urin bei der posthepatischen Hyperbilirubinaemie. Z. ges. inn. Med. 18, 471-472 (1963)
54. NAUNYN, B. zit. bei RATHEKE, L.: Lehrbuch der Chirurgie (HELLNER, NISSEN, VOSSSCHULTE), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964
55. PATRASSI zit. bei VOIT, K. Klin. Wschr. 26, 176 (1948)
56. RAINS, A.J.H.: Researches concerning the formation of gallstones. Brit. med. J. 11, 685-691 (1962)
57. RUBIN, E., ST. KRUS u. H. POPPER: Pathogenesis of postnecrotic cirrhosis in alcoholics. New York. J. Arch. Path. (Chicago) 73, 288-299 (1962)
58. SALMONI, GRAHAM u. LIEBER: Gallensteine bei Gesunden und Kranken. Surgery, Sept. 1966
59. SARLES, H., J.C. HAUTON, C. GREUSARD, M.J. PERROT u. A. GEROLAMI-SANTANDREA: Pathogénie nutritionnelle et diététique de la lithiase biliaire humaine. Ann. Chir. (Paris) 17, 1625-1633 (1963)
60. SCHMIDT, F.W.: Enzymbestimmungen zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung von Lebererkrankungen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 612-622 (1964)
61. SCHÖNDUBE, W.: Die Erkrankungen der Gallenwege. Ferd. Encke Vlg. Stgt. 1956

62. SCHREIBER, H.W. u. A. LUCHMANN: Magenresektion und Cholelithiasis. Zentralbl. f. Chirurgie 2201-2205 (1965)
63. SEIFERT, E.: Verlaufsbeobachtungen bei akuter Virushepatitis. Wien klin.Wschr. 78, 736-739 (1966)
64. SEIFERT, E., H. DITTRICH u. I. HÖLBEL: Zur Prognose der Virushepatitis. Gastroenterologia 107, 294-304 (1967)
65. SIEDE, W.: Almanach der Leber-, Galle-und Pankreaskrankheiten 1963. Lehmannvlg. München
66. SIEDE, W. u. A. KLAMP: Virushepatitis und Folgezustände. J.A. Barth Vlg. Leipzig 1958
67. SIEFERT E PAULO E SILVA, G.: Relaciones eventuales entre la hepatitis infecciosa y la cirrosis hepática. Rev. méd. Chile 89, 747-753 (1961)
68. STURM, A.: Grundbegriffe der Inneren Medizin. G. Fischer Verlag, Stuttgart (1965), S. 92 ff
69. SZENDRÖI, L.: Über die nach der Magenresektion auftretende Gallensteinkrankheit. Zentralbl. Chirurgie 89, 1021-1025 (1964)
70. TOMASI, T.B., jr. u. W.A. TISDALE: Serum gamma-globulins in acute and chronic liver diseases. Nature (Lond.) 201, 834-835 (1964)
71. VOEGT, H. zit. bei BECKMANN, K.: Die Leberkrankheiten, Diagnostik und Therapie für die Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957
72. VOIT, K.: Zur Frage des Übergangs der chronischen Hepatitis epidemica in einen haemolytischen Ikterus. Klin.Wschr. 26, 176 (1948)
73. WEPLER, W.: Verh. d.dtsch.Ges.für inn.Med. 63, 282 ff (1957)
74. WEISS, P.: Helvet. med. Acta 22, 43-62 (1955)
75. WÜST, EWE, ELSTER u. SCHÖN: Vergleich von Transaminaseaktivität im Serum und histologische Leberbefunde bei akuten und chronischen Lebererkrankungen. Z. Gastroenterol. 47-53 (1963)
76. ZIEVE, L., E. HILL, S. NESBITT u. B. ZIEVE: The incidence of residuals of viral hepatitis. Gastroenterology 25, 495 (1953)

Herrn Prof. Dr. K ü h n darf ich für die Überlassung
des Themas, sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit
und für die wertvollen Ratschläge danken.

Ferner danke ich Herrn Dr. H. K a s p e r für die rege
Diskussion und die gewährte Unterstützung.

LEBENS LAUF

Dorothea Christiane Sauerbeck, geb. Class
Krofdorf-Gleiberg, Kinzenbacherstr. 13

6. 11. 1942	geboren als 7. Kind des Oberingenieurs Dr. Immanuel Class und seiner Ehefrau Johanna, geb. Bock, in Mannheim
1948 - 1952	Besuch der Volksschule in Ludwigshafen/Rhein
1952 - 1961	Besuch des Elisabeth- und Liselotte- gymnasiums in Mannheim
16. 3. 1962	Reifeprüfung als Schulfremde in Heidelberg
SS 1962 - SS 1963	Studium an der Med. Fakultät in Freiburg
April 1963	Vorphysikum in Freiburg
WS 1963 - SS 1964	Studium an der Med. Fakultät in Giessen
WS 1964/65	Studium an der Med. Fakultät in Göttingen
26. 2. 1965	Physikum in Giessen
SS 1965 - SS 1968	Studium an der Med. Fakultät in Giessen
12. 7. 1968	Staatsexamen in Giessen

